

B3

DIALOGWEB

Guided Search New search favorites settings cost Logoff help

Targeted Search Records for: Derwent World Patents save as alert... save strategy only...

Output Format: Full Record Output as: Browser display/send

Modify select all none Records 1 of 1 In full Format

1. 1/19/1

004660028

WPI Acc No: 1986-163370/198626

XRAM Acc No: C86-069874

New 4-oxo-oxetanyl-ethyl ester derivs. of amino acid(s) -
and alcohol precursors, useful as inhibitors of pancreatic lipase

Patent Assignee: HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F (HOFF); BARBIER P (BARB-I);
HOFFMANN-LA ROCHE AG (HOFF); HOFFMANN LA ROCHE LTD (HOFF); HOFFMANN
LA ROCHE INC (HOFF)

Inventor: BARBIER P; SCHNEIDER F; WIDMER U; WIGNER U; FERNAND S; PIERRE B;
ULRICH W

Number of Countries: 027 Number of Patents: 024

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 185359	A	19860625	EP 85116096	A	19851217	198626 B
AU 8551259	A	19860626				198633
JP 61152663	A	19860711	JP 85285857	A	19851220	198634
NO 8505213	A	19860714				198635
ZA 8509575	A	19860623	ZA 859575	A	19851213	198640
FI 8504797	A	19860622				198643
HU 39440	T	19860929				198645
DK 8506003	A	19860622				198701
PT 81748	A	19861229				198706
CN 8508888	A	19860709				198712
ES 8708219	A	19871216	ES 550204	A	19851220	198807
CS 8509016	A	19880715				198836
US 4931463	A	19900605	US 87134322	A	19871217	199026 N
CA 1270837	A	19900626				199029
IL 77338	A	19910415				199125
ES 9100003	A	19910616				199129
EP 185359	B	19911204				199149
DE 3584829	G	19920116				199204
US 5175186	A	19921229	US 85809353	A	19851216	199303
			US 87134322	A	19871217	
			US 90495809	A	19900319	
DK 166724	B	19930705	DK 856003	A	19851220	199332
US 5246960	A	19930921	US 85809353	A	19851216	199339
			US 87134322	A	19871217	
			US 90495809	A	19900319	
			US 92944853	A	19920914	
FI 91403	B	19940315	FI 854797	A	19851204	199414
PH 26291	A	19920410	PH 33205	A	19851218	199520
KR 9508310	B1	19950727	KR 859683	A	19851221	199717

Priority Applications (No Type Date): CH 853934 A 19850912; CH 846102 A 19841221; US 87134322 A 19871217

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; A3...8734; FR 2426679; JP 55087720; No-SR.Pub
Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 185359 A G 63
 Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
 EP 185359 B
 Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
 US 5175186 A 16 Cont of application US 85809353
 Div ex application US 87134322
 Div ex patent US 4931463
 DK 166724 B Previous Publ. patent DK 8506003
 US 5246960 A 16 Cont of application US 85809353
 Div ex application US 87134322
 Div ex application US 90495809
 Div ex patent US 4931463
 Div ex patent US 5175186
 FI 91403 B Previous Publ. patent FI 8504797

Abstract (Basic): EP 185359 A

Oxetanones of formula (I) and their salts with weak acids are new:
 R1 and R2 = 1-17C alkyl (opt. having up to 8 double or triple bonds and opt. interrupted by an O or S atom which is not alpha to an unsatd. C atom), phenyl, benzyl or -C6H4-X-C6H5, all opt. ring-substd. by 1-3 1-6C alkyl, alkoxy or alkylthio; X = O, S or (CH2)m; m = 0-3; R3 = H or 1-3C alkyl or alkanoyl; R4 = H or 1-3C alkyl; R5 = H, Ar or Ar-(1-3C) alkyl or is 1-7C alkyl, opt. interrupted by Y and/or substd. by Z; or R4 and R5 together make a 4-6 membered satd. ring; Y = O, S, NR6, CONR6 or NR6.CO; Z = OR7, SR7, NR7R8, CONR7R8 or NR7.COR8; n = 0 or 1, and if 1 then R5 = H; Ar = phenyl, opt. substd. by up to 3 R9 or ORa; R6, R7, R8 and R9 = H or 1-3C alkyl. Where R3 = HCO and R5 = isobutyl, or R3 = MeCO and R5 = carbamoylethyl and also R2 = undecyl or 2,5-undecadienyl and R1 = n-hexyl, then R4 is not H.

Also new are ethanol derivs. (III): when R1 = n -hexyl and R2 = undecyl or 2Z,5Z-undecadienyl, at least one asymmetric C atom in the ring or in beta-position to the ring has the R configuration.

USE - (I) are inhibitors of pancreatic lipase so are useful for treating or preventing obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis. (III) have similar activities and are also intermediates. The usual daily dose is 0.1-100 mg/kg, orally.

Dwg.0/0

EP 185359 B

Oxetanones of formula (I) and their salts with weak acids are new:
 R1 and R2 = 1-17C alkyl (opt. having up to 8 double or triple bonds and opt. interrupted by an O or S atom which is not alpha to an unsatd. C atom), phenyl, benzyl or -C6H4-X-C6H5, all opt. ring-substd. by 1-3 1-6C alkyl, alkoxy or alkylthio; X = O, S or (CH2)m; m = 0-3; R3 = H or 1-3C alkyl or alkanoyl; R4 = H or 1-3C alkyl; R5 = H, Ar or Ar-(1-3C) alkyl or is 1-7C alkyl, opt. interrupted by Y and/or substd. by Z; or R4 and R5 together make a 4-6 membered satd. ring; Y = O, S, NR6, CONR6 or NR6.CO; Z = OR7, SR7, NR7R8, CONR7R8 or NR7.COR8; n = 0 or 1, and if 1 then R5 = H; Ar = phenyl, opt. substd. by up to 3 R9 or ORa; R6, R7, R8 and R9 = H or 1-3C alkyl. Where R3 = HCO and R5 = isobutyl, or R3 = MeCO and R5 = carbamoylethyl and also R2 = undecyl or 2,5-undecadienyl and R1 = n-hexyl, then R4 is not H.

Also new are ethanol derivs. (III): when R1 = n -hexyl and R2 = undecyl or 2Z,5Z-undecadienyl, at least one asymmetric C atom in the ring or in beta-position to the ring has the R configuration.

USE - (I) are inhibitors of pancreatic lipase so are useful for treating or preventing obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis. (III) have similar activities and are also intermediates. The usual daily dose is 0.1-100 mg/kg, orally. (63pp
 Dwg.No.0/0)

Abstract (Equivalent): US 5175186 A

Cpds. of formula (I) and their enantiomers and diasteromers are new. In (I), R1 and R2 = 1-17C alkyl which is satd. or opt. interrupted by upto 8 double or triple bonds and/or -O or -S atom present in other than the alpha-position to an unsatd. C atom; phenyl; benzyl or -C6H4-X-C6H4 ring substd. by 0-3 1-6C alkyl (O or S) 1 or 0 gps.; and X = O or S; with the proviso's that when R1 is n-hexyl and R2 is undecyl

THIS PAGE BLANK (USPTO)

or 2Z,5Z-undecadienyl, at least one of the asymmetric C-atoms present in the oxatanone ring and in beta position to the latter has R-configuration.

USE/ADVANTAGE - (I) are used to inhibit pancreas lipase and are useful agents in the treatment of obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis.

For oral admin., a daily dose of 0.1-100 mg/kg body wt. is typical. (Dwg. 0/0)

US 4931463 A

Racemic oxetanone cpd. of formula (I), its enantiomer or diastereomer or its pharmaceutically acceptable acid addn. salts are new. In (I), R1 and R2 are each satd. 1-17C alkyl opt. interrupted by upto 8 double or triple bonds and/or opt. interrupted by O or S present in a position other than the alpha position to an unsatd. C atom, or phenyl, benzyl or -C6H4-X-C6H5 ring substd. by 0-3 1-6C alkyl- (O or S)1 or 0 gps.; X is O, S or (CH2)0-3; R3 is H, 1-3C alkyl or 1-3C alkanoyl; R4 is H or 1-3C alkyl and R5 is H, Ar or Ar-1-3C alkyl or 1-7C alkyl opt. interrupted by Y and opt. substd. by Z, or R4 and R5 form a 4- to 6-membered satd. ring; Y is O, S or N(R6), C(O)N(R6) or N(R6)C(O); Z is -O or S)-R7, -N(R7,R8), -C(O)N(R7,R8) or -N(R7)C(O)R8; n is 1 or 0, provided that R5 is H when n is 1; Ar phenyl opt. substd. by upto 3 gps. R9 or OR9 and R6, R7, R8 and R9 are each H or 1-3C alkyl, provided that R4 is other than H when R3 is formyl and R5 is isobutyl or R3 is acetyl and R5 is carbamoylmethyl and simultaneously R2 is undecyl or 2,5-undecadienyl and R1 is hexyl.

USE/ADVANTAGE - Cpd. (I) inhibit pancreas lipase and are useful agents in treating obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis. (17pp)e

Title Terms: NEW; OXO; ETHYL; ESTER; DERIVATIVE; AMINO; ACID; ALCOHOL; PRECURSOR; USEFUL; INHIBIT; PANCREAS; LIPASE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): A61K-031/365; C07D-305/12; C07D-405/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/335; A61K-031/36; C07D-005/08; C07D-303/10; C07D-309/30; C07D-407/12; C07D-207-00; C07D-305-00; C07D-405/12

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-A03; B12-G01B3; B12-H03; B12-J02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F011 F012 F013 F014 F100 F410 F423 F433 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018 G019 G100 H1 H100 H101 H102 H103 H181 H182 H183 H201 H401 H402 H403 H441 H442 H443 H481 H498 H541 H542 H543 H581 H582 H583 H594 H598 H599 H721 H722 H723 H724 H725 H731 H732 J0 J011 J012 J013 J014 J2 J271 J371 J372 J5 J521 L9 L942 M111 M113 M119 M121 M123 M129 M132 M135 M139 M141 M142 M149 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M231 M232 M233 M240 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M349 M371 M373 M381 M382 M383 M391 M392 M413 M510 M521 M522 M530 M531 M532 M533 M540 M640 M650 M710 M903 P616 P731 P814 V813 00044

02 F012 F013 F014 F100 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018 G019 G100 H4 H401 H481 H541 H542 H543 H581 H594 H598 H599 H721 H722 H723 H724 H725 H731 H732 H8 J5 J521 L9 L942 M111 M113 M119 M121 M123 M129 M132 M135 M139 M141 M142 M149 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M231 M232 M233 M240 M271 M272 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M373 M391 M392 M413 M510 M521 M530 M531 M532 M533 M540 M640 M650 M710 M903 P616 P731 P814 V813 00044

03 A546 C810 M411 M730 M903 Q421 00044

Ring Index Numbers: 00044

THIS PAGE BLANK (USPTO)

©1997-2001 The Dialog Corporation -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 185 359 B1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

⑯ Veröffentlichungstag der Patentschrift: **04.12.91** ⑯ Int. Cl.5: **C07D 305/12, C07D 309/30,
C07D 407/12, A61K 31/335**
⑯ Anmeldenummer: **85116096.0**
⑯ Anmeldetag: **17.12.85**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach
dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden
und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind:

⑯ Oxetanone.

⑯ Priorität: **21.12.84 CH 6102/84
12.09.85 CH 3934/85**
⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.06.86 Patentblatt 86/26
⑯ Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
04.12.91 Patentblatt 91/49
⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
⑯ Entgegenhaltungen:
**EP-A- 0 129 748
FR-A- 2 379 531
FR-A- 2 426 679**

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, Band 4, Nr.
135, (C-25)(617), 20. September 1980**

⑯ Patentinhaber: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)**
⑯ Erfinder: **Barbier, Pierre, Dr.
Rue de Latre de Tassigny 41
F-68170 Rixheim(FR)**
Erfinder: **Schneider, Fernand, Dr.
Marignanostrasse 28
CH-4059 Basel(CH)**
Erfinder: **Widmer, Ulrich, Dr.
Alleeweg 13
CH-4310 Rheinfelden(CH)**
⑯ Vertreter: **Lederer, Franz, Dr.
Lederer, Keller & Riederer Patentanwälte
Lucile-Grahn-Strasse 22
W-8000 München 80(DE)**

EP 0 185 359 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

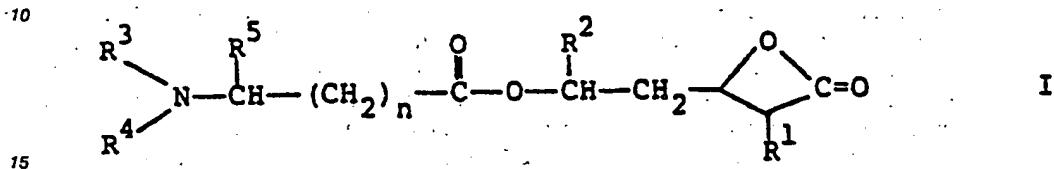
Beschreibung

Aus Patent Abstracts of Japan 4 (C25)(617)(1980), FR-A-2 426 671, FR-A-2

379 531 und EP-A-0 129 748 sind Esterasehemmer bekannt, die den nachfolgend beschriebenen

5 Oxetanone der Formeln I und III strukturell teils nah verwandt sind. Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxetanone, Verfahren zu ihrer Herstellung, neue in diesem Verfahren verwendbare Zwischenprodukte, sowie Arzneimittel auf der Basis der besagten Oxetanone oder auf der Basis von Vorläufern davon.

Diese Oxetanone sind Verbindungen der Formel



worin

20 R^1 und R^2 gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C_{1-7} -Alkyl; oder durch 0 bis 3 C_{1-6} -Alkyl-(O oder S)₁ oder 0 ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder $-C_6H_4\text{-}X\text{-}C_6H_5$,

25 X Sauerstoff, Schwefel oder $(CH_2)_{0-3}$

R^3 Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkanoyl,

R^4 Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl, und

30 R^5 Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder Ar- C_{1-3} -Alkyl oder gegebenenfalls durch Y unterbrochene und gegebenenfalls durch Z substituiertes C_{1-7} -Alkyl sind, oder

R^4 mit R^5 einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring bildet,

35 Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe $N(R^6)$, $C(O)N(R^6)$ oder $N(R^6)C(O)$;

Z eine Gruppe $-(O \text{ oder } S)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7,\text{R}^8)$, $-\text{C}(O)\text{N}(\text{R}^7,\text{R}^8)$ oder $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(O)\text{R}^6$,

40 n die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1 ist, R^5 Wasserstoff ist,

Ar durch 0 bis 3 Gruppen R^9 oder OR^9 substituiertes Phenyl, und

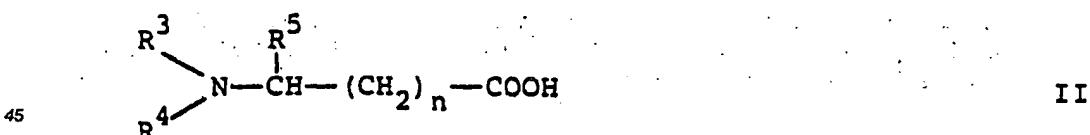
R^6 bis R^9 Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl sind, wobei, falls R^3 Formyl und R^5 Isobutyl oder R^3 Acetyl und R^5 Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R^2 Undecyl oder 2,5-Undecadienyl und R^1 n-Hexyl ist, R^4 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat,

45 und Salze dieser Oxetanone mit schwachen Säuren.

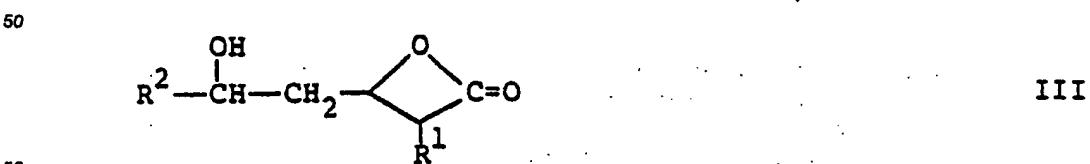
Die Oxetanone der Formel I bilden mit schwachen Säuren Salze, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Beispiele solcher Säuren sind p-Toluolsulfinsäure, Methansulfinsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Aepfelsäure, Citronensäure und Phosphorsäure.

Die Oxetanone der Formel I können dadurch hergestellt werden, dass man

40 a) eine Säure der Formel

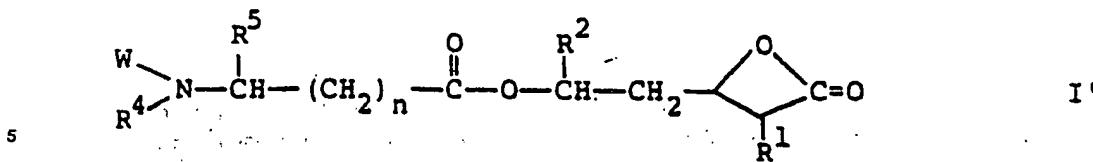


oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel



worin $R^1\text{-}R^5$ und n die obig Bedeutung haben, verestert,

b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel



worin R¹, R², R⁴, R⁵ und n die obige Bedeutung haben, abspaltet,

10 c) ungesättigte Reste R¹ und R² gewünschtenfalls katalytisch hydriert,
 d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von R³ und R⁴ Wasserstoff ist und eine allenfalls in R⁵ enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertär ist, gewünschtenfalls C₁₋₃-alkanoyliert, und
 e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

Die Oxetanone der Formel I enthalten zumindest 3 asymmetrische C-Atome und die Oxetanone der Formel III können ein oder mehrere asymmetrische C-Atome enthalten. Sie können somit als optisch aktive

15 Enantiomere, als Diastereomere oder als Gemische, z.B. als racemische Gemische, vorliegen.

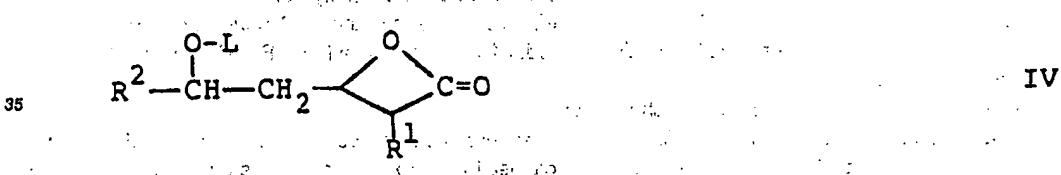
Die Veresterung a) kann man in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie Tetrahydrofuran (THF), in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediäthylester, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur durchführen. Als funktionelles Derivat einer Säure der Formel II kann man das entsprechende Anhydrid verwenden.

20 Als Beispiel einer Aminoschutzgruppe W in einem Ausgangsloxetanon I' kann man Benzylloxycarbonyl und p-Nitrobenzylloxycarbonyl nennen. Die Abspaltungsreaktion b) kann man durch Hydrierung in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie THF, in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium auf Kohle (Pd/C), vorzugsweise bei Raumtemperatur durchführen.

Die fakultative Hydrierung c) kann man unter ähnlichen Bedingungen wie die oben beschriebene 25 Abspaltungsreaktion b) durchführen.

Die fakultative C₁₋₃-Alkanoylierung d) kann in Gegenwart eines Säureanhydrids, z.B. eines gemischten Säureanhydrids, wie Ameisensäureessigsäureanhydrid, in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie THF, vorzugsweise bei Raumtemperatur bewerkstelligt werden.

Die Alkohole III kann man dadurch herstellen, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der 30 Formel

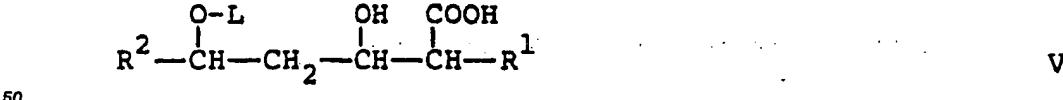


worin R¹ und R² die obige Bedeutung haben, abspaltet.

40 Beispiele von Aetherschutzgruppen L sind Tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-Aethoxyäthyl, Benzyl und t-Butyldimethylsilyl.

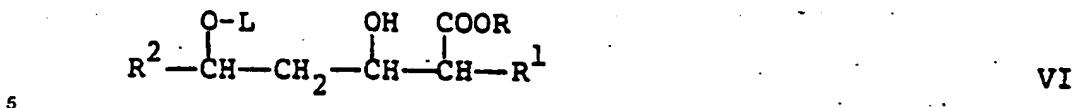
Die Abspaltung der Aetherschutzgruppe L kann man in einem Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, wie Aethanol, in Gegenwart von Pyridinium-4-toluolsulfonat unter Erhitzen, z.B. auf 50-65 °C durchführen.

45 Die Aether IV kann man durch Cyclisierung der Säuren der Formel

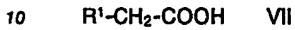


herstellen. Diese Reaktion kann man in einem Lösungsmittel, wie Pyridin, unter Abkühlen, z.B. auf 0 °C, in Gegenwart von Benzolsulfochlorid durchführen.

Die Säuren V kann man entweder
 55 a) durch Verseifung entsprechender Ester der Formel



worin R^1 $\text{C}_1\text{-4-Alkyl}$ ist und L , R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, oder
b) durch Kondensation einer Säure der Formel



mit einem Aldehyd der Formel



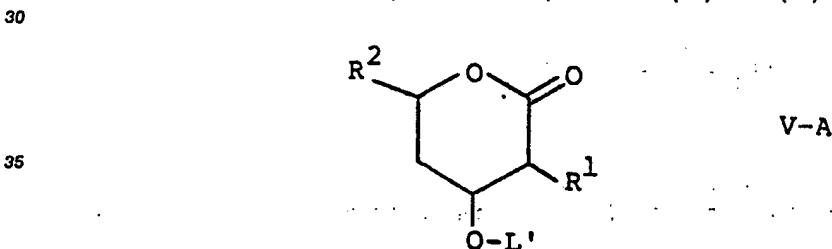
herstellen.

20 Beispiele von Alkylresten R sind Methyl, Aethyl und t-Butyl. Die Verseifung a) eines Esters VI kann man mit einer alkoholischen Alkali- bzw. Erdalkalimetallhydroxydlösung, wie einer methanolischen Kaliumhydroxydlösung, durch Erhitzen bei einer Temperatur bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchführen.

25 Die Kondensation b) der Säure VII mit dem Aldehyd VIII kann man in einem Lösungsmittel, wie THF, in Gegenwart von Diisopropylamin und Butyllithium, unter Abkühlen, z.B. auf -50°C durchführen.

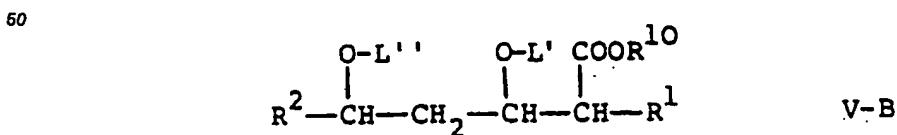
Die Säuren V, die in (5R)- oder (5S)-Form vorliegen, können in folgender Weise in die (2S,3S,5R)- bzw. (2R,3R,5S)-Stereoisomeren übergeführt werden:

30 Man cyclisiert eine (5R)- oder (5S)-Säure der Formel V, z.B. unter Erhitzen auf $50\text{-}60^\circ\text{C}$ in Aethanol mittels Toluol-4-sulfonsäuremonohydrat, zum entsprechenden (6R)- bzw. (6S)-Pyranolon der Formel



40 worin L' für Wasserstoff steht und R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben.

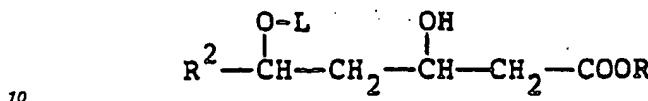
Dieses (6R)- oder (6S)-Pyranolon wird dann, z.B. in Aceton mittels Jones-Reagens bei einer Temperatur unterhalb von 25°C , zum entsprechenden Pyran-2,4-dion oxydiert und letzteres, z.B. in Essigester in Gegenwart von Platinoxyd, stereospezifisch zum (3S,4S,6R)- bzw. (3R,4R,6S)-Pyranolon der Formel V-A, worin L' Wasserstoff ist, hydriert. Dieses Pyranolon wird in eine Verbindung der Formel V-A, worin L' für eine Aetherschutzgruppe, wie t-Butyldimethylsilyl, steht, z.B. in Dimethylformamid mittels t-Butyldimethylchlorosilan, übergeführt. Der erhaltene cyclische (3S,4S,6R)- oder (3R,4R,6S)-Aether wird, z.B. durch Umsetzung mit einer wässrigen Kaliumhydroxydlösung in Dioxan, aufgespalten und die entstandene Verbindung in situ in einen (2S,3S,5R)- bzw. (2R,3R,5S)-Aether der Formel



Übergeführt, worin L'' für Wasserstoff steht, L' die gleiche Aetherschutzgruppe wie im Aether V-A, R^1 Benzyl oder p-Nitrobenzyl ist und R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben. Der erhaltene Aether V-B wird dann in einen Diäther der gleichen Formel übergeführt, worin L'' für eine Aetherschutzgruppe, wie

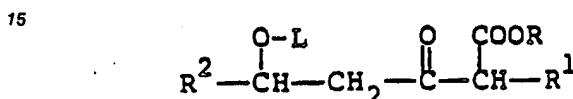
Tetrahydro-2H-pyran-2-yl steht. Nach Abspaltung zunächst der Aetherschutzgrupp L' , z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in THF, und dann der Gruppe R^{10} , z.B. durch Hydrierung in THF in Gegenwart von Pd/C, erhält man die erwünschte (2S,3S,5R)- bzw. (2R,3R,5S)-Säure der Formel V.

Die Ester VI kann man entweder
6 a) durch Alkylierung der entsprechenden Ester der Formel



IX

oder

b) durch Reduktion der β -Ketoester der Formel

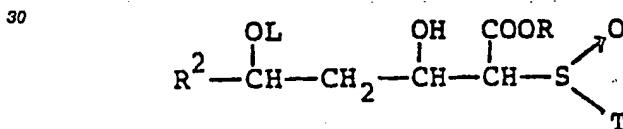
X

20 herstellen.

Die Alkylierung a) kann man durch Reaktion des Esters IX in einem Lösungsmittel, wie THF, mit einer Lösung von n-Butyllithium in einem Lösungsmittel, wie n-Hexan, in Gegenwart von Diisopropylamin, bei etwa -50°C , und anschliessende Reaktion mit einer Lösung eines Alkyhalogenids ($R^1\text{-Hal}$), z.B. eines Bromids, in Hexamethylphosphorsäuretriamid bei einer Temperatur von etwa 0 bis 10°C durchführen.

25 Die Reduktion b) der β -Ketoester X kann man in einem inerten Gas, wie Argon, in einem Lösungsmittel, wie THF, mit einem komplexen Metallhydrid, wie Natriumborhydrid (NaBH_4), bei einer Temperatur unterhalb von 0°C durchführen.

Die Ester IX kann man durch reduktive Entfernung der Sulfoxydgruppe in einem Sulfoxid der Formel

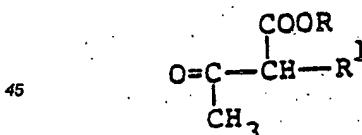


XI

35

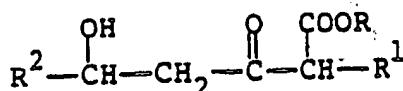
worin T p-Tolyl ist, und L, R und R^2 die obige Bedeutung haben, herstellen. Diese Reaktion kann man z.B. in einem Lösungsmittel, wie THF, mittels Aluminiumamalgam durchführen.

40 Die β -Ketoester X kann man durch Umsetzung eines Aldehyds der Formel $R^2\text{-CHO}$ mit einem β -Ketoester der Formel



XII

und Verätherung des erhaltenen Alkohole der Formel

50

XIII

55

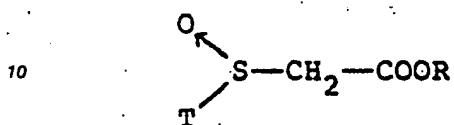
herstellen.

Die Herstellung des Alkohole XIII bzw. dessen Verätherung kann man wie z.B. in den nachfolgenden

Beispielen H) bzw. J)e) beschrieben durchführen.

In den Zwischenprodukten der Formeln I', III-VI, V-B, X und XIII enthaltene ungesättigte Reste R¹ und R² können gewünschtenfalls hydriert werden, z.B. unter den Bedingungen der weiter oben erwähnten hydrogenolytischen Abspaltung einer Gruppe W oder R¹⁰.

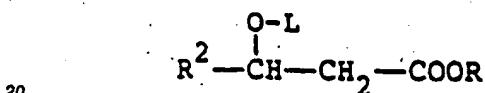
5 Die Sulfoxide XI kann man durch Kondensation eines Aldehyds der obigen Formel VIII mit einem Ester der Formel



XIV

z.B. wie beschrieben in Beispiel G), herstellen.

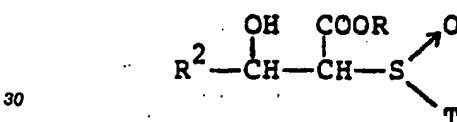
15 Die Aldehyde VIII kann man durch Reduktion der Ester der Formel



XV

herstellen, z.B. mit einem Di-(C₁-4-alkyl)-aluminiumhydrid, wie Diisobutylaluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Toluol, bei einer Temperatur von etwa -60 bis -80 °C.

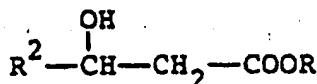
25 Die Ester der Formel XV kann man ausgehend von den Aldehyden der Formel R²-CHO über die Sulfoxide der Formel



XVI

und die Ester der Formel

35



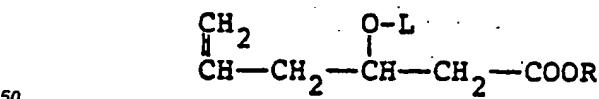
XVII

40

herstellen, z.B. wie beschrieben in den nachfolgenden Absätzen F)a), d) und f); G)b), d) und f) und J)b), d) und f).

Ferner kann man einen Ester der Formel XV, worin R² 3-Alkenyl ist, durch Ozonolyse eines Esters der Formel

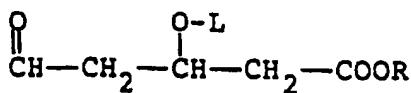
45



XVIII

und Wittig-Reaktion mit dem erhaltenen Aldehyd der Formel

55



XIX

z.B. wie beschrieben in den Beispielen K) und L) herstellen.

Zur Ueberführung der Aldehyde der Formel VIII bzw. der Formel R²-CHO in die entsprechenden Ester der Formeln IX bzw. XVII kann man an Stelle eines Sulfinylesters XIV das (R)- α -(Hydroxydiphenylmethyl)-benzylacetat verwenden. In diesem Fall erhält man intermediär an Stelle der Sulfoxide der Formeln XI bzw.

16 XVI die den Alkylestern der Formeln IX bzw. XVII entsprechenden (R)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester.

Die Oxetanone der Formel I' können in der gleichen Weise wie die Oxetanone der Formel I, z.B. wie beschrieben im nachfolgenden Beispiel 1.10), durch Veresterung einer Säure der Formel II, worin W an Stelle von R³ steht, mit einem Alkohol der Formel III. In dieser Veresterung kann man anstatt der besagten Säure das durch Umsetzung mit N-Aethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid oder vorzugsweise mit Dicyclohexylcarbodiimid erhaltenen Säureanhydrid einsetzen, was wie im Beispiel 9 B.1) beschrieben bewerkstelligt werden kann.

Die Herstellung von Zwischenprodukten der Formeln IV bis XIX ist in den folgenden Absätzen A) bis M) näher beschrieben.

17 A) Herstellung der Aether der Formel IV

18 A)a) 0,57 g eines Diastereomerengemisches, welches unter anderem aus (2S,3S,5R,13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure besteht, werden in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 0,28 ml Benzolsulfochlorid wird längere Zeit bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 120 ml 10-proz. wässrige Kochsalzlösung gegossen und dreimal mit 30 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie über Kieselgel erhält man ein Diastereomerengemisch von 3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanonen als farbloses Oel, IR: 1815 cm⁻¹.

19 Auf analoge Art werden erhalten:

20 A)b) 3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, IR: 1820 cm⁻¹
aus (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure

21 A)c) (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(R,Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10-nonadecenyl]-2-oxetanon
aus (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure

22 A)d) (3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, IR: 1818 cm⁻¹
aus (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure

23 A)e) (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-p-phenoxy- β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon
aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure

24 A)f) (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)-p-phenoxy- β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon, IR: 1815 cm⁻¹
aus (2S,3S,5S)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure

25 A)g) 3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

26 A)h) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

27 A)j) 3-Aethyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon
aus 2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

28 A)j) 3-Methyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon
aus 2-Methyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

29 A)k) 3-Allyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon
aus 2-Allyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

30 A)l) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]-2-oxetanon
aus 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexansäure

31 A)m) 3-Hexadecyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]-2-oxetanon
aus 2-Hexadecyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexansäure

32 A)n) 3-Hexyl-4-[(2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl)-2-oxetanon
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonensäure

33 A)o) 3-Decyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon
aus 2-Decyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonensäure

A)p) 3-H xyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-5-tri- decenyl-2-oxetanon
aus 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecensäur
A)q) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R) -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonensäur

5

B) Herstellung der Säuren der Formel V

B)a) 1.0 g des rohen Diastereomerenmixtures (13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester wird in 17 ml einer 2N methanolischen Kaliumhydroxidlösung bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und auf 60 ml Eiswasser gegossen. Durch tropfenweise Zugabe von 1M wässriger Salzsäure wird ein pH von 1 eingestellt und darauf erschöpfend mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Öl wird an Kieselgel chromatographiert, wobei ein Diastereomerenmixsch von
(13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure als Öl erhalten wird, IR: 3350, 1709, 1132, 1078, 1023 cm⁻¹.
Auf analoge Art werden erhalten:
B)b) (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure
aus (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure -t-butylester
B)c) (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure
aus (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy -5-[(tetrahydro-2H-pyran-8-yl)oxy] -13-docosensäure-t-butylester
B)d) (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2- -yl)oxy]-13,16-docosadiensäure, MS: 458 (M -Dihydropyran); IR: 3008, 1709, 1160, 1134, 1115 cm⁻¹
aus (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester
B)e) (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl) -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure
aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl) -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-valeriansäure-t-butylester
B)f) (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl) -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure
aus (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl) -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-valeriansäure-t-butylester
B)g) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]hexadecansäure
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester
B)h) 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]hexadecansäure
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]hexadecansäuremethylester.

C) Herstellung der Säuren V (Variante)

40

C)a) 2 ml Diisopropylamin in 30 ml trockenem THF werden auf -20 °C abgekühlt und darauf 9,68 ml Butyllithium (1,6M/Hexan) zugetropft, sodass die Temperatur -20 °C nicht übersteigt. Anschliessend wird 15 Minuten gerührt und dann auf -50 °C abgekühlt. Danach werden 0,720 ml 4-Pentensäure in 10 ml THF zugetropft und 10 Minuten weiter bei -50 °C gerührt. Man röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur und kühlte anschliessend wieder auf -50 °C. Nun werden 2 g rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-tetradecanol in 10 ml THF zugetropft und man röhrt noch 30 Minuten bei -50 °C, dann 72 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Hydrolyse mit 2N Salzsäure wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wird mit Aether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Material wird durch eine Säule von Kieselgel filtriert. Man erhält rohe 2-Allyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]hexadecansäure.

Auf analoge Weise erhält man:

C)b) 2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]hexadecansäure
aus rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanol und Butansäure
C)c) 2-Methyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]hexadecansäure
aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanol und Propionsäure
C)d) 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexansäure
aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanal und Octansäure
C)e) 2-Hexadecyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]hexansäure

aus 3-[Tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]butanal und Octadecansäure

5 C)f) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-8-nonensäure
aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6-heptenal und Octansäure

C)g) 2-Decyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-8-nonensäure
aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6-heptenal und Dodecansäure

10 C)h) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-8-pentadecensäure
aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6-tetradecenal und Octansäure

C)i) 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-8-nonensäure
aus 3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6-heptenal und Octansäure.

10 D) Herstellung der Ester der Formel VI

D)a) 3,1 ml Diisopropylamin werden unter Argon auf -5°C abgekühlt und 14 ml ca. 1,6M n-Butyllithium-lösung in n-Hexan werden zugetropft. Danach wird 10 Minuten gerührt. Nach Kühlung auf -50°C wird das Kühlbad entfernt und eine Lösung von 5,08 g eines Diastereomerengemisches von (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, in 5 ml THF zugetropft. Die Temperatur steigt dabei auf -20°C. Man lässt auf 0°C aufwärmen und röhrt 10 Minuten. Dann wird eine Lösung von 2,1 ml 1-Bromhexan in 2,5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid zugegeben, wobei die Temperatur auf 9°C ansteigt. Danach lässt man auf Raumtemperatur aufwärmen und röhrt 2 1/2 Stunden. Die Lösung wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und mit Kochsalz gesättigt. Man extrahiert mit Aether. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält ein Diastereomerengemisch von (13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, MS: 519 (M⁺-(CH₃)₃CO): IR: 3503, 1728, 1709, 1153.

25 Auf analoge Art werden erhalten:

D)b) (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, MS: 396 (M⁺-Dihydropyran-isobutyle); IR: 3510, 1728, 1153, 1137 cm⁻¹
aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester und Aethyljodid

30 D)c) (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, MS: 525 (M⁺-(H₃C)₃CO); IR: 3498, 1725, 1604, 1585, 1496, 1150 cm⁻¹
aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester und Benzylbromid

35 D)d) (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosensäure-t-butylester, MS: 465 (M⁺-(H₃C)₃CO); IR: 3499, 1729, 1155, 1137, 1116 cm⁻¹
aus (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-t-butylester und Aethyljodid

40 D)e) (2S,3S,5R)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester und Aethyljodid

45 D)f) (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester,
aus (3S,5R)-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester und 1-Bromhexan

D)g) 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester, D.G. Kieselgel, Hexan-Diäthyläther 1:1, R_f = 0,65
aus 3-Hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester und 1-Bromhexan

50 E) Herstellung der Ester der Formel VI (Variante)

Unter Argonbegasung werden 7,76 g 2-Hexyl-3-oxo-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäuremethylester (0,017 Mol) in 500 ml THF gelöst mit 20 ml MeOH versetzt und auf -5°C abgekühlt. Unter Rühren werden 5,3 g Natriumborhydrid (0,14 Mol) portionenweise zugegeben, sodass die Temperatur 0°C nicht übersteigt. Nach 3 Stunden Rühren wird das überschüssige Natriumborhydrid abfiltriert, das Reaktionsgemisch wird mit 2N Salzsäure in der Kälte hydrolysiert (bis pH 6) und das Lösungsmittel wird abgedampft. Der Rückstand wird mit Aether extrahiert und die ätherische Phase getrocknet und abgedampft. Man erhält 7,71 g 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-

hexadecansäure-methylester.

F) Herstellung der Ester der Formeln XVII und IX

5 F)a) 147,6 g eines Diastereomerengemisches von (11Z,14Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-o-tolylsulfinyl]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester werden in 5500 ml THF gelöst und dann innerhalb von 6 Stunden mit 190 g amalgamierter Aluminiumfolie versetzt. Dabei wird die Temperatur zwischen 15 und 20 °C gehalten. Nach beendetem Zugabe wird solange gerührt, bis die Reaktion beendet ist. Das unlösliche Material wird abgesaugt und zuerst mit 1 l, dann mit 2 l THF gewaschen. Der Filterkuchen wird in 2 l Diäthyläther aufgenommen, verrührt und erneut abgesaugt. Dieses Prozedere wird einmal wiederholt. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft und der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei ein Enantiomerengemisch erhalten wird, welches zu 80% aus (R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-11,14-eicosadiensäure-t-butylester besteht, MS: 324 (M⁺-Isobutyleten); IR: 3452, 1715, 1154 cm⁻¹.

10 15 Auf analoge Weise werden erhalten:

F)b) (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, IR: 3481, 1730, 1153, 1075, 1014 cm⁻¹
aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-13,14-docosadiensäure-t-butylester.

20 20 F)c) (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-t-butylester, MS: 437 (M⁺-(H₃C)₃CO); IR: 3484, 1730, 1655, 1153, 1075, 1024 cm⁻¹
aus (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-13-docosensäure-t-butylester.

F)d) (R,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-t-butylester, IR: 3445, 1716, 1154 cm⁻¹
aus (R,Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfinyl]-11-eicosensäure-t-butylester.

25 F)e) (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester, MS: 357 (M⁺-tetrahydropyranyl); IR: 3446, 1727, 1590, 1505, 1489, 1152, 1133, 1118, 1074, 1022 cm⁻¹
aus (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-o-tolylsulfinyl]valeriansäure-t-butylester.

30 F)f) [(S)- α -Hydroxy-p-phenoxybenzyl]essigsäure-t-butylester, Smp. 64-65 °C (aus n-Hexan), MS: 314 (M⁺); IR: 3440, 1713, 1590, 1506, 1491, 1158
aus (pS)- β -Hydroxy-p-phenoxy- α -(R)-p-tolylsulfinyl-hydrozimtsäure-t-butylester.

F)g) 3-Hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester
aus 3-Hydroxy-(R)-5-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]hexadecansäure-t-butylester.

35 G) Herstellung der Sulfoxide der Formeln XI und XVI

40 G)a) 16,5 g [(S)-p-Tolylsulfinyl]essigsäure-t-butylester werden in ein Gemisch von 600 ml Aether und 60 ml THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Dann werden 43 ml t-Butylmagnesiumbromid zugetropft, sodass die Temperatur unterhalb von -70 °C bleibt. Nach 1 Stunde Rühren bei -78 °C werden 13,4 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-tetradecanal in 100 ml THF zugetropft. Nach 2 Stunden bei -78 °C wird das Reaktionsgemisch mit 2N Salzsäure hydrolysiert und das Lösungsmittel wird abgedampft. Die verbleibende Reaktionsmischung wird mit Aether extrahiert und die ätherische Phase wird getrocknet und abgedampft. Nach Chromatographie auf Kieselgel erhält man 14,9 g 3-Hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-hexadecansäure-t-butylester (67% Ausbeute), Smp. 97-98 °C.
In analoger Weise werden erhalten:

G)b) (3R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfinyl]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester, IR: 3400, 1727, 1653, 1596, 1494, 1279, 1258, 1145, 1085, 1045 cm⁻¹
aus 9,12-Octadien und (R)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

50 G)c) (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-13,16-docosadienylsäure-t-butylester
aus (11Z,14Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-eicosadienyl und (S)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

G)d) (R,Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfinyl]-11-eicosensäure-t-butylester, MS: 464 (M⁺-Isobutyleten), IR: 3403, 1727, 1596, 1494, 1145, 1043 cm⁻¹
aus 9-Octenal und (R)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

55 G)e) (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-13-docosensäure-t-butylester

aus (R,Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-icosenal und (S)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

G)f) (β S)- β -Hydroxy-p-phenoxy- α -[(R)-p-tolylsulfinyl]-hydrozimtsäure-t-butylester, Smp. 126-128 °C (aus n-Hexan)

5 aus p-Phenoxy-benzaldehyd und (R)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

G)g) (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-valeriansäure-t-butylester, Smp. 140-145 °C

aus (β S)-p-Phenoxy- β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hydrozimtaldehyd und (S)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

10 H) Herstellung der Alkohole der Formel XIII

5 g einer 55%-igen Natriumhydriddispersion werden mit Hexan gewaschen und mit 600 ml THF versetzt. Unter Kühlung werden 18,9 g 2-Acetyloctansäure-methylester gelöst in 80 ml THF, zugetropft. Nach 15 2 Stunden Röhren kühlte man auf -10 °C ab und versetzte unter Kühlung mit 65 ml Butyllithium (1,6M Hexan). Nach 1 Stunde bei -10 °C wird eine Lösung von 19,7 g Dodecanal in 80 ml THF zugetropft. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt 2 Stunden weiter. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml 2N Salzsäure hydrolysiert und abgedampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert und die ätherische Phase wird getrocknet und abgedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 2-Hexyl-5-hydroxy-3-oxohexadecansäure-methylester, Smp. 38-39 °C.

I) Herstellung der Aldehyde der Formel VIII

I)a) Unter Argonbegasung und Feuchtigkeitsausschluss werden 9,2 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] tetradecansäure-t-butylester in 115 ml Toluol gelöst und auf -75 °C abgekühlt. Es werden dann 26,5 ml einer 1,2M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugetropft, sodass die Temperatur -70 °C nicht übersteigt. Nach 1 Stunde Röhren bei -75 °C werden 7,4 ml gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung und anschließend 15,5 ml 1N Salzsäure bei -70 °C zugetropft. Dann lässt man auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach 1 Stunde Röhren wird die organische Phase getrocknet, filtriert und eingedampft.

30 Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanal als farbloses Öl.

I)b) rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanal

aus rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecansäuremethylester

I)c) (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-eicosadienal, MS: 291 (M^+ -2-Tetrahydropyran-35 oxy), 290 (M^+ -Tetrahydro-2-pyranol), IR: 2729, 1726, 1132, 1118, 1077 cm^{-1}
aus (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester

I)d) (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosanal, MS: 292 (M^+ -Tetrahydro-2-pyranol); IR: 2722, 1726, 1132, 1118, 1077 cm^{-1}
aus (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosansäure-t-butylester

I)e) (β S)-p-Phenoxy- β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hydrozimtaldehyd

aus [(S)-p-Phenoxy- α -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]benzyl]essigsäure-t-butylester

I)f) (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-tetradecenal

aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6H-tetradecensäureäthylester.

45 J) Herstellung der Ester der Formel XV

J)a) 66,5 g (R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-11,14-eicosadiensäure-t-butylester, welcher etwa 20% des (S)-Isomeren enthält, und 32 ml frisch destilliertes 3,4-Dihydro-2H-pyran werden in 650 ml Methylchlorid gelöst und auf 3 °C abgekühlt. Danach werden 640 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zugegeben, wobei die Temperatur auf 8 °C ansteigt. Es wird gerührt, bis die Reaktion beendet ist. Darauf wird die Lösung mit einem Gemisch aus 250 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung, 250 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 500 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung wird filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält ein Diastereomergemisch von (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester, MS: 324 (M^+ -Dihydropyran-Isobutyle), IR: 1731, 1158, 1024 cm^{-1} .

In analoger Weise werden erhalten:

J)b) (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäure-t-butylester, MS: 326 (M^+ -Dihydropyran-Isobutyl), IR: 1731, 1158, 1134, 1118 cm^{-1}

aus (R,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-t-butylester und Dihydropyran

J)c) [(S)-p-Phenoxy- α -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] benzyl]essigsäure-t-butylester, MS: 313 (M^+ -Tetrahydropyranyl); IR: 1730, 1590, 1506, 1489, 1391, 1367, 1201, 1149, 1118 cm^{-1}

J)d) rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecansäure-t-methylester, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 3:1, $R_f = 0,67$

aus rac-3-Hydroxytetradecansäuremethylester und Dihydropyran

J)e) 2-Hexyl-3-oxo-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] hexadecansäure-methylester, Smp: 37-38 $^{\circ}\text{C}$
aus 2-Hexyl-5-hydroxy-3-oxo-hexadecansäure-methylester und Dihydropyran.

10 K) Herstellung eines Esters der Formel XV (Variante)

K)a) Eine Lösung von 0,51 g Diisopropylamin in 20 ml THF wird mit 3,13 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan bei 0 $^{\circ}\text{C}$ versetzt. Dann kühlst man auf -78 $^{\circ}\text{C}$ ab und gibt 2,3 g Heptyltriphenylphosphoniumbromid hinzu und lässt 5 Minuten bei dieser Temperatur. Man tropft anschliessend eine Lösung von 5-Formyl-(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]pentancarbonsäureäthylester in 10 ml THF hinzu. Man lässt bei Zimmertemperatur über Nacht röhren. Das Reaktionsgemisch versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Aether, trocknet und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man mit Toluol-Essigsäureäthylester (9:1) über Kieselgel und erhält 0,5 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-tetradecencarbonsäureäthylester.

K)b) Auf ähnliche Weise erhält man:

(R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-eicosencarbonsäureäthylester.

L) Herstellung eines Aldehyds der Formel XIX

25 Eine Lösung von 2,56 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6-heptensäuremethylester in 40 ml Essigsäureäthylester wird bei -75 $^{\circ}\text{C}$ mit Ozon behandelt. Nach beendeter Reaktion gibt man 0,1 g Pd auf Kohle hinzu und hydriert bei Zimmertemperatur. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man den Katalysator ab, wäscht mit Essigsäureäthylester und dampft im Vakuum ein. Man erhält den rohen 5-Formyl-(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-pentancarbonsäuremethylester.

30 M) Auf trennung der Säuren der Formel V in ihre Stereoisomere

M)a) 15,4 g eines Diastereomerengemisches von 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H)-pyran-2-yl)-oxy]hexadecansäure werden in 160 ml Aethanol gelöst und 800 mg Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat werden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 55-60 $^{\circ}\text{C}$ erhitzt, bis die Reaktion beendet ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 160 ml Dichlormethan gelöst. Man röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy R-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 95-96 $^{\circ}\text{C}$.

M)b) 3 g eines Diastereomerengemisches von Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 300 ml Aceton gelöst. Unter Röhren werden 3 ml Jones-Reagens zugetropft, so dass die Temperatur 25 $^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigt. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf 700 ml H₂O gegossen. Das Lacton fällt aus und wird abfiltriert. Nach Umkristallisation in Aether/n-Hexan erhält man 1,7 g Tetrahydro-3-hexyl-4-oxo-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 112,5-113,5 $^{\circ}\text{C}$.

M)c) 8 g eines Isomerengemisches von Tetrahydro-3-hexyl-4-oxo-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 2 l Essigester gelöst und 3 g PtO₂ werden zugesetzt. Dann hydriert man (50 bar) während 12 Stunden. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Nach Umkristallisation erhält man 7 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 108-109 $^{\circ}\text{C}$.

M)d) 1,5 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 8 ml DMF gelöst. Dann werden 0,85 g t-Butyldimethylchlorsilan in 4 ml DMF zugetropft. Man röhrt 48 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Aether gegossen und mit 1N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,26 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-6-undecyl-2H-pyran-2-on, MS: 411 (M^+ -t-Butyl).

M)e) 0,3 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in einem Gemisch von 12 ml Dioxan und 0,64 ml 1N wässrigem Kaliumhydroxyd gelöst. Man röhrt über Nacht. Dann wird das Reaktionsgemisch eingedampft und in 10 ml Hexamethylphosphortriamid gelöst. Es werden 0,35 ml Benzylbromid zugesetzt. Man röhrt 2 Tage. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser

gegossen und mit Aether xtrahiert. Die Aetherphase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Oel wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 330 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-5-hydroxyhexadecansäurebenzylester, MS: 519 (M -t-Butyl).

5 M)f) 350 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-5-hydroxyhexadecansäurebenzylester und 0,5 ml frisch destilliertes 3,4-Dihydro-2H-pyran werden in 10 ml Methylenechlorid gelöst und auf -15 °C abgekühlt. Man gibt einen Kristall p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zu. Es wird gerührt bis die Reaktion beendet ist. Darauf wird die Lösung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 330 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester, MS: 603 (M -t-Butyl).

10 M)g) 480 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester und 350 mg Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat werden in 8 ml THF gelöst und 12 Stunden gerührt. Nach Eindampfen wird der Rückstand in 50 ml Aether gelöst und mit Wasser gewaschen. Die ätherische Phase wird getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 240 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester, MS: 463 [(M + H) -Dihydro-2H-pyran-2-yl].

15 M)h) 430 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester, in 10 ml THF werden mit Pd/C 10% versetzt und 3 Stunden hydriert. Den Katalysator filtriert man ab und nach Eindampfen wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Man erhält (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäure.

20 Neu sind die Alkohole der Formel III, worin R¹ und R² die obige Bedeutung haben, wobei falls R¹ n-Hexyl ist, R² eine andere Bedeutung als Undecyl oder 2,5-Undecadienyl hat.

Bevorzugte Oxetanone der Formel I und III sind diejenigen, worin R¹ Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Aethyl; R² Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenoxyphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R³ Acetyl oder insbesondere Formyl; R⁴ 25 Methyl oder insbesondere Wasserstoff, und R⁵ Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere 1-Butyl ist, oder R⁴ zusammen mit R⁵ einen Pyrrolidinylrest bildet.

Beispiele von solchen Verbindungen sind:

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester

30 N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester

N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester

N-Formyl-(S)-leucin-(R)-α-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzylester.

Besonders bevorzugt ist

N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester.

35 Die Oxetanone der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie hemmen insbesondere die Pankreaslipase und können dementsprechend bei der Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas, Hyperlipämie, Atherosklerose und Arteriosklerose verwendet werden.

Die Hemmung der Pankreaslipase durch die Oxetanone der Formel I kann experimentell gezeigt werden, indem man die bei der Spaltung von Triolein durch Schweinepankreaslipase freigesetzte Oelsäure 40 titrimetrisch erfasst. Zu einer Emulsion, welche 1 mM Taurodeoxycholat, 9 mM Taurocholat, 0,1 mM Cholesterin, 1 mM Ellezithin, 15 mg/ml BSA, 2 mM Tris-HCl, 100 mM Natriumchlorid, 1 mM Calciumchlorid und das Substrat Triolein enthält, gibt man die in Aethanol oder Dimethylsulfoxid (10% des Emulsionsvolumens) gelöste Verbindung der Formel I und startet die Reaktion durch Zugabe von 100 µg (175 U) Schweinepankreaslipase. Der pH wird während der Reaktion durch Zugabe von Natronlauge bei 8 gehalten.

45 Aus dem während 10 Minuten ermittelten Verbrauch an Natronlauge wird die IC₅₀ berechnet. Die IC₅₀ ist diejenige Konzentration, bei der die Lipaseaktivität halbmaximal gehemmt wird. Die nachfolgende Tabelle enthält die für die Verbindungen der Formel I ermittelten IC₅₀-Werte und Angaben über die akute Toxizität (Toxizität nach einmaliger oraler Verabreichung an Mäusen).

50

55

Tabelle

5	Testverbindung in:	IC ₅₀ in µg/ml	Toxizität in mg/kg p.o.
10	Beispiel 1, 8)a)	0,007	
	Beispiel 1, 9)	0,015	5000
	Beispiel 1, 16)	0,02	
15	Beispiel 1, 18)a)	0,035	2000
	Beispiel 1, 20)a)	0,01	
	Beispiel 1, 29)	0,13	4000
20	Beispiel 1, 1)	0,11	
	Beispiel 4	0,20	
	Beispiel 5, 2)	1,0	
25	Beispiel 6	15	

Die Oxetanone der Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden.

30 Zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können die erfindungsgemäßen Produkte mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern verabreicht werden. Als solche Träger kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinäure oder deren Salze und dergleichen verwenden. Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige 35 Polyole und dergleichen; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatinekapseln überhaupt keine Träger erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Träger beispielsweise Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze, zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Wie eingangs erwähnt sind Arzneimittel, enthaltend ein Oxetanon der Formel I, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Oxetanon der Formel I und gegebenenfalls einen oder mehrere 45 andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt. Wie erwähnt, können die Verbindungen der Formel I bei der Bekämpfung oder Verhütung von Krankheiten verwendet werden und zwar insbesondere bei der Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas, Hyperlipämien, Atherosklerose und Arteriosklerose. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte, insbesondere bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,1 mg bis 100 mg/kg Körpergewicht angemessen sein.

Die Oxetanone der Formel I können auch industriell gefertigten Lebensmitteln zugegeben werden, wobei insbesondere Fette, Öle, Butter, Margarine, Schokolade und andere Konfektartikel in Frage kommen. Solche industriell gefertigte Lebensmittel, die etwa 0,1 bis 5 Gew.-% eines Oxetanons der Formel I erhalten können, und deren Herstellung sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

65 Di nachfolgend n Beispiel sollen die vorliegend Erfindung näher räumt, ihr n Umfang jedoch in keiner Weis beschränken. Sämtliche Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

1.1) Zu einer Lösung von 100 mg (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, 74 mg Triphenylphosphin und 45 mg N-Formyl glycin in 2 ml THF tropft man unter Rühren 44,3 ml Azodicarbonsäurediäthylester. Nach Rühren über Nacht wird die organische Phase im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol-Essigsäureäthylester (9:1) g reinigt. Man erhält

5 den N-Formylglycin-(S)-1-(2S,3S)-[(3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, $[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$ (CHCl₃, c = 0,88),

1.2) durch Veresterung von trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formylglycin den N-Formylglycin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Diäthyläther-Hexan 9:1, R_f = 0,34

10 1.3) durch Veresterung von rac-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R) mit N-Acetyl-L-leucin den N-Acetyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; CHCl₃:Hexan:Dioxan 1:3:0,25, R_f = 0,36

15 1.4) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon mit N-Formyl- β -alanin den N-Formyl- β -alanin-(S)-1-(2S,3S)-[(3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, R_f = 0,39

1.5) durch Veresterung von trans-3-Hexyl-[(S)-2-hydroxypropyl]-2-oxetanon(3S,4S:3R,4R) mit N-Formyl-L-leucin

20 den N-Formyl-L-leucin (S)-1-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]ester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, R_f = 0,27

1.6) durch Veresterung von 3-Methyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon(3R,4R:3S,4S) mit N-Formyl-L-leucin den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[(3-methyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, R_f = 0,34

25 1.7) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexadecyl-4-(2-hydroxypropyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexadecyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]äthylester, M.S.: 496 (M⁺); D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, R_f = 0,44

1.8) durch Veresterung von rac-trans-3-Aethyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

30 1.8a) den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äethyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, R_f = 0,62

1.8b) den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äethyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, R_f = 0,55

1.9) durch Veresterung von rac-trans-3-Allyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-leucin den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, I.R.: 1825, 1739, 1688; D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, R_f = 0,58

35 1.10) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Benzylcarbamoyl-leucin den N-Benzylcarbamoyl-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Hexan-Diäthyläther 1:1, R_f = 0,64

1.11) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl] -2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin den N-Formyl-(S)-leucin(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester, M.S.: 575 (M⁺); I.R.: 1824, 1739, 1675 cm⁻¹

40 1.12) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl] -2-oxetanon(2R,3R,4R:2S,3S,4S) mit N-Formyl-(S)-leucin den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-(trans-3-hexyl)-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (2 Diastereomere), M.S.: 575 (M⁺); I.R.: 1824, 1740, 1687 cm⁻¹

45 1.13) durch Veresterung von cis-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl] -2-oxetanon (Diastereomerengemisch) mit N-Formyl-(S)-leucin

50 1.13a) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester (Diastereomerengemisch I), M.S.: 575 (M⁺); I.R.: 1823, 1739, 1674 cm⁻¹ und

1.13b) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester (Diast. reomereng. misch II), M.S.: 372 (M⁺-N-Formyl-leucin-CO₂); I.R.: 1822, 1739, 1684 cm⁻¹

55 1.14 durch Veresterung von (3S,4S)-3-Benzyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy -10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin den N-Formyl-(S)-leucin(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-benzyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester, M.S.: 581 (M⁺); I.R.: 1825, 1739, 1683 cm⁻¹

1.15) durch Veresterung von *rac-trans*-3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nona decadienyl]-2-oxetanon(2R,3R,4S:2S,3S,4S) mit N-Formyl-(S)-leucin

1.15(a) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(*trans*-3-benzyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomer I), M.S.: 581 (M⁺); I.R.: 1825, 1739, 1676 cm⁻¹ und

5 1.15(b) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(*trans*-3-benzyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomer II), M.S.: 581 (M⁺); I.R.: 1824, 1740, 1687 cm⁻¹

1.16) durch Veresterung von *trans*-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nona decadienyl]-2-oxetanon (Diastereomerengemisch) mit N-Formyl-(S)-leucin

den N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester, M.S.: 519 (M⁺); I.R.: 1825, 1739, 1684 cm⁻¹

10 1.17) durch Veresterung von *cis*-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nona decadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin (Enantiomerengemisch B)

den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(*cis*-3-Aethyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomerengemisch), M.S.: 316 (M⁺-N-Formyl-leucin-CO₂); I.R.: 1825, 1739, 1677 cm⁻¹

15 1.18) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(R,Z)-2-hydroxy-10-nona decenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-S-leucin

1.18(a) den N-Formyl-(S)-leucin(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester (Diastereomer I), M.S.: 521 (M⁺); I.R.: 1825, 1739, 1673 cm⁻¹ und

1.18(b) den N-Formyl-(S)-leucin(Z)-1-[(*trans*-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9-octadecenylester

20 1.19) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)- β -hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin

den N-Formyl-(S)-leucin α -[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -p-phenoxybenzylester (Diastereomerengemisch), M.S.: 509 (M⁺); I.R.: 1821, 1742, 1686 cm⁻¹

1.20) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)- β -hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin

25 1.20(a) den N-Formyl-(S)-leucin (R)- α -[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -p-phenoxybenzylester, M.S.: 453 (M⁺); I.R.: 1824, 1742, 1686 cm⁻¹ und

1.20(b) den N-Formyl-(S)-leucin(S)- α -[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzylester, M.S.: 453 (M⁺); I.R.: 1823, 1743, 1686 cm⁻¹

30 1.21) durch Veresterung von *rac-trans*-3-Hexyl-4-(2-hydroxy-5-hexenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin-1-[(*trans*-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl] -4-pentenylester (Gemisch von 2 Diastereomeren)

1.22) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

35 den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester

1.23) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(B)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-valin

den N-Formyl-(S)-valin-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester

40 1.24) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-isoleucin

den N-Formyl-L-isoleucin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester

1.25) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-phenylalanin

den N-Formyl-L-phenylalanin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester

45 1.26) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-alanin

den N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]-4-pentenylester

1.27) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-prolin

50 den N-Formyl-L-prolin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester

1.28) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R,Z)-2-hydroxy-5-trideceny]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-dodecenylester

55 1.29) durch Veresterung von (S)-3-Decyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester

1.30) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-methionin

den N-Formyl-L-methionin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester r.
 1.31) durch Veresterung von 3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy -10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-N-methyl-L-leucin
 den N-Formyl-N-methyl-L-leucin(9Z,12Z) -1-[(3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienyl ster.

5

Beispiel 2

Einer Lösung von 27 mg N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadienylester in 1 ml THF werden 4,4 mg 10% Pd/C zugesetzt. Es wird bis zur Beendigung der
 10 Reaktion bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]octadecylester als weisse Kristalle, Smp. 64-65 °C.

15

Beispiel 3

Analog Beispiel 2 erhält man:
 3.1) aus N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester
 den N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]octadecylester als weisse
 20 Kristalle, Smp. 48-53 °C
 3.2) aus N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester
 den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-propyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester.

25

Beispiel 4

Eine Lösung von 10 mg N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester in 0,5 ml THF wird mit 2,5 mg 5% Pd/C versetzt und hydriert. Nach beendetem Wasserstoffaufnahme filtert man den Katalysator ab und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man mit Toluol-Essigsäureäthylester (8:2) über Kieselgel und erhält amorphes N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]pentylester als ein Gemisch von 2 Diastereomeren.

30

Beispiel 5

Analog Beispiel 4 erhält man:
 35 5.1) aus N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester
 den N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]pentylester
 5.2) aus N-Formyl-L-phenylalanin (S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -4-pentenylester
 den N-Formyl-L-phenylalanin (S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -4-pentenylester
 5.3) aus N-Formyl-L-leucin (S)-1-[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -4-pentenylester
 den N-Formyl-L-leucin (S)-1-[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]pentylester.

40

Beispiel 6

Eine Lösung von 67 mg N-Benzylcarbamoyl-leucin-1-[(trans -3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)-methyl]dodecylester in 15 ml THF wird in Gegenwart von 10% Pd/C bei Raumtemperatur unter einer H₂-Atmosphäre (Normaldruck) bis zum vollständigen Umsatz hydriert. Das nach Filtrieren und Eindampfen erhaltenen Produkt wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält reinen Leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, Smp. 27-30 °C.

50

Beispiel 7

265 mg eines Diastereomerenengemisches von 3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-[tetrahydro -2H-pyran-2-yl]oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon werden in 2,5 ml Aethanol gelöst und 13 mg Pyridinium-4-toluolsulfonat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 55-60 °C erhitzt, bis die Reaktion beendet ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Aether aufgenommen, wobei Kristalle ausfallen, die durch Filtration entfernt werden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei die unten aufgeführten Produkte in der angegebenen Reihenfolge eluiert werden. Die teilweise noch verunreinigten Produkte kann man durch Wiederholung der Chromatographie reinigen.

Auf diese Art werden erhalten:

8.1) ((3S,4S)-4-Hexyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomer I) als farbloses Oel, MS: M⁺ (434); IR: 3420, 1820, 1120 cm⁻¹

8.2) rac-trans-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomer II) als farbloses Oel, MS: M⁺ (434); IR: 3448, 1820, 1122 cm⁻¹

5 8.3) cis-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomer III) als farbloses Oel, MS: M⁺ (434); IR: 3374, 1822, 1117 cm⁻¹.

Beispiel 8

10 Analog Beispiel 7 wurden erhalten:

8.A.1) trans-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, MS: 360 (M⁺-H₂O), 334 (M⁺-CO₂), 316 (M⁺-H₂O-W₂), IR: 3448, 1823, 1122 cm⁻¹

15 8.A. 2) cis-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Enantiomerengemisch A), MS: 378/M⁺; IR: 3445, 1822, 1116 cm⁻¹ und

8.A.3) cis-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Enantiomerengemisch B), MS: (chemische Induktion mit NH₃): 396 (M⁺ + NH₄⁺), 374 (M⁺ + H⁺); IR: 3415, 1823, 1115 cm⁻¹ aus einem cis,trans-Gemisch von 3-Aethyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon.

20 8.B. 3-Aethyl-4-[(Z)-2-hydroxy-10-nonadecenyl]-2-oxetanon, MS: 362 (M⁺-H₂O), 318 (M⁺-H₂O-10₂); IR: 3435, 1823, 1119 cm⁻¹ aus 3-Aethyl-4-[(Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10-nonadecenyl]-2-oxetanon

25 8.C.1) (3S,4S)-3-Benzyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, MS: 440 (M⁺); IR: 3430, 1822, 1120 cm⁻¹

8.C.2) rac-trans-3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, MS: 440 (M⁺); IR: 3512, 1822, 1123 cm⁻¹ und

30 8.C.3) cis-3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (2 Diastereomere), MS: 378 (M⁺-CO₂-H₂O), 287 (M⁺-H₂O-CO₂-Benzyl); IR: 3420, 1822, 1134 cm⁻¹ aus einem Diastereomerengemisch von 3-Benzyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon.

35 8.D. (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)-β-hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon, Smp. 51-54°, MS: 368 (M⁺); IR: 3486, 1793, 1245, 1141 aus (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)-β-hydroxy-p-phenoxy-β-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon.

8.E. (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-β-hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon, Smp. 67-70° C, MS: 312 (M⁺); IR: 3416, 1835, 1250, 1108 aus (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-p-phenoxy-β-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon.

40 8.F.1. rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (2R,3S,4S:2S,3R,4R), Smp. 44,5-46°, 8.F.2. rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (2S,3S,4S:2R,3R,4R), Smp. 45,5-47° C, 8.F.3. rac-cls-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (Enantiomerenpaar A) D.C. Kieselgel, Hexan-Essigsäureäthylester 9:1, Rf = 0,49 und

45 8.F.4. rac-cls-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (Enantiomerenpaar B), D.C. Kieselgel, Hexan-Essigsäureäthylester 9:1, Rf = 0,46 aus 3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

8.G.1. (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, Smp. 46-46,5° C und

50 45 8.G.2. (3R,4R)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, Smp. 46-47° C; $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ C (CHCl₃, c = 1,5) aus 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

8.H. rac-trans-3-Aethyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon, Smp. 35,5-36° C aus 3-Aethyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon,

55 8.I. trans-3-Methyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 1:3, Rf = 0,49 aus 3-Methyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

8.J. rac-trans-3-Allyl-4-[2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 1:1, Rf = 0,39 aus 3-Allyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

8.K. trans-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxypropyl]-2-oxetanon, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 1:3, Rf = 0,36 aus 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]-2-oxetanon.

8.L. rac-trans-3-Hexadecyl-4-(2-hydroxypropyl)-2-oxetanon, Smp. 37-38° C aus 3-H xad cyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]-2-oxetanon.

8.M. rac-trans-3-H xyl-4-[2-hydroxy-5-hexenyl]-2-ox tanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R)

aus trans-3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon.

8.N. trans-3-Decyl-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon
aus trans-3-Decyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon.

8.O. trans-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxy-5-trideceny]-2-oxetanon
aus trans-3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-trideceny]-2-oxetanon.

5 8.P. (S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon
aus 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon.

8.Q. trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (Diastereomerengemisch)
aus 3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-tridecyl]-2-oxetanon.

10 Beispiel 9

9.A. Herstellung des Produktes

15 565 mg N-[(Benzyl)oxy]carbonyl-L-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester werden in 12 ml THF gelöst. Man hydriert in Gegenwart von 40 mg 10% Pd/C bei Raumtemperatur. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 3 ml THF aufgenommen und 71 μ l Ameisensäureessigsäureanhydrid werden zugetropft. Es wird mit 5 ml Diäthyläther verdünnt und zweimal mit 2% Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach 20 Trocknung über Natriumsulfat wird filtriert und eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel und Umkristallisation aus n-Pantan erhält man den N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester vom Smp. 60-61 °C.

9.B. Herstellung des Ausgangsmaterials

25 9.B.a) Wie beschrieben im nachstehenden Absatz 9.B.e) erhält man ein Diastereomerengemisch, das zu 85-90% aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester besteht, Smp. 112-114 °C
aus Oleylaldehyd und (R)- α -(Hydroxydiphenylmethyl)benzylacetat.

30 9.B.b) Wie beschrieben im nachstehenden Absatz 9.B.f) erhält man (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäuremethylester als farbloses Öl.
aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester.

9.B.c) Wie im obigen Absatz 1.a) beschrieben für die Herstellung der Ester der Formel XV erhält man (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäure-methylester, welches 10-15% des (R)-Isomeren enthält
aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-methylester.

35 9.B.d) Wie im obigen Absatz 1.a) beschrieben für die Herstellung der Aldehyde der Formel VIII erhält man (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosenal, welches 10-15% des entsprechenden (R)-Isomeren enthält
aus (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäure-methylester.

40 9.B.e) 7,7 g (R)- α -(Hydroxydiphenylmethyl)benzylacetat werden unter Argon in 75 ml THF suspendiert und auf etwa -75 °C gekühlt. Diese Suspension wird tropfenweise mit der doppelten Menge einer Lithium-diisopropylamidösung versetzt. Man lässt auf 0 °C aufwärmen und röhrt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Dann wird die Lösung auf -113 bis -117 °C abgekühlt und während des Abkühlens mit 230 ml Diäthyläther versetzt. Zu der Lösung wird eine Lösung von (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosenal in 20 ml Diäthyläther zugetropft und noch 30 Minuten gerührt. Es wird tropfenweise mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur aufwärmen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase wird dreimal mit 80 ml Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach zweimaligem Waschen mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man ein Diastereomerengemisch, welches vornehmlich aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester besteht, Smp. 91-93 °C.

45 9.B.f) 12,75 g (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester werden in 130 ml Methanol suspendiert und mit 17,5 ml 1N methanolisch Natriummethyllatlösung versetzt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird auf 650 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mehrmals mit Diäthyläther extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird filtriert, eingedampft, der Rückstand wird in 70 ml n-Hexan aufgenommen und 1 Stund unter

Eisbadkühlung gerührt. Die weissen Kristalle werden abgesaugt und mit n-Hexan gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester besteht, IR: 3473, 1739, 1076, 1024 cm⁻¹.

5 9.B.g) Wie im obigen Absatz D.a) beschrieben für die Herstellung der Ester der Formel VI erhält man ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich (2S,3S,5S,13Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester enthält, als farbloses Öl aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester und Aethyljodid.

10 9.B.h) In Analogie zum obigen Beispiel 2 erhält man ein Diastereomerengemisch, das hauptsächlich (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosansäure-methylester enthält, IR: 1738, 1199, 1167, 1132, 1115, 1176, 1023 cm⁻¹ aus einem Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S,2)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester besteht.

15 9.B.i) 0,12 g eines Diastereomerengemisches, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosansäure-methylester besteht, werden in 2,5 ml 2N methanolischer Kaliumhydroxidlösung bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Die trübe Lösung wird auf 10 ml Wasser gegossen und mit 2N Salzsäure auf pH 2 gestellt. Nach Extraktion mit Diäthyläther wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel ergibt ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosansäure besteht, als farbloses Öl, IR: 1709 cm⁻¹.

20 9.B.j) Wie im obigen Absatz A.a) beschrieben für die Herstellung der Aether der Formel IV erhält man (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonadecyl]-2-oxetanon als Hauptkomponente eines Diastereomerengemisches als farbloses Öl, IR: 1826 cm⁻¹

25 aus einem Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosansäure besteht.

9.B.k) In Analogie zu Beispiel 7 erhält man (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-hydroxynonadecyl]-2-oxetanon, Smp. 82-84 °C (MeOH) aus (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonadecyl]-2-oxetanon.

30 9.B.l) 796 mg N-[(Benzylxy)carbonyl]-L-leucin werden in 10 ml Methylenechlorid gelöst, auf 2-3 °C abgekühlt und 309 mg Dicyclohexylcarbodiimid zugefügt. Nach 15 Minuten werden die weissen Kristalle abgesaugt und mit Methylenechlorid gewaschen. Das Filtrat wird bei RT im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 7 ml N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst. Diese Lösung fügt man zu 574 mg (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-hydroxynonadecyl]-2-oxetanon und 22 mg 4-Dimethylamino-pyridin in 6 ml DMF. Es wird während 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird auf 100 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit 20 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man N-[(Benzylxy)carbonyl]-L-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester als weisse Kristalle vom Smp. 44-47 °C.

40 Beispiel A

Herstellung von Weichgelatinekapseln folgender Zusammensetzung:

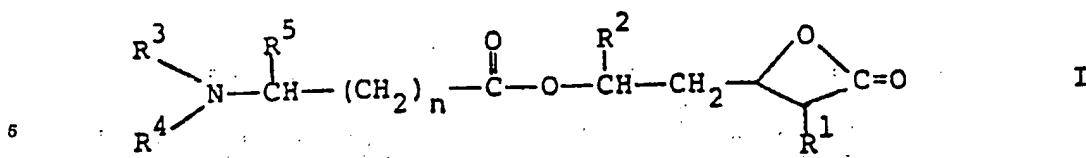
	Menge pro Kapsel.
45 Ein Oxetanon der Formel I oder III NEOBEE M-5	50 mg 450 µl

50 Die Lösung des Wirkstoffes in NEOBEE M-5 wird in Weichgelatinekapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

55 1. Oxetanone der Formel



worin

10 R^1 und R^2 gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C₁₋₁₇-Alkyl; oder durch 0 bis 3 C₁₋₆-Alkyl-(O oder S)₁ oder o ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C₆H₄-X-C₆H₅,

15 X Sauerstoff, Schwefel oder (CH₂)₀₋₃,

R³ Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkanoyl,

16 R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl, und

17 R⁵ Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder Ar-C₁₋₃-Alkyl oder gegebenenfalls durch Y unterbrochenes und gegebenenfalls durch Z substituiertes C₁₋₇-Alkyl sind, oder

18 R⁴ mit R⁵ einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring bildet,

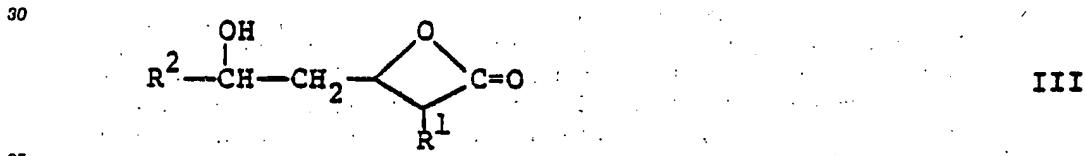
19 Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe N(R⁶), C(O)N(R⁶) oder N(R⁶)C(O),

20 Z eine Gruppe -(O oder S)-R⁷, -N(R⁷,R⁸), -C(O)N(R⁷,R⁸) oder -N(R⁷)C(O)R⁸,

n die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1 ist, R⁵ Wasserstoff ist,

25 Ar durch 0 bis 3 Gruppen R⁹ oder OR⁹ substituiertes Phenyl, und R⁶ bis R⁹ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl sind, wobei, falls R⁹ Formyl und R⁵ Isobutyl oder R³ Acetyl und R⁵ Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R² Undecyl oder 2,5-Undecadienyl und R¹ n-Hexyl ist, R⁴ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, und Salze dieser Oxetanone mit schwachen Säuren.

2. Oxetanone der Formel



worin

40 R^1 und R^2 gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C₁₋₁₇-Alkyl; oder durch bis zu 3 C₁₋₆-Alkyl-(O oder S)₁ oder o ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C₆H₄-X-C₆H₅, und

45 X Sauerstoff, Schwefel oder (CH₂)₀₋₃ sind, wobei falls R¹ n-Hexyl ist, R² eine andere Bedeutung als Undecyl oder 2,5-Undecadienyl hat.

46 3. Oxetanone nach Anspruch 1 oder 2, worin R¹ Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Aethyl; R² Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenoxypyphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R³ Acetyl oder insbesondere Formyl; R⁴ Methyl oder insbesondere Wasserstoff, und R⁵ Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere 1-Butyl ist, oder R⁴ zusammen mit R⁵ einen Pyrrolidinylrest bildet.

50 4. N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester.

55 5. Ein Oxetanon aus der Gruppe der folgenden
 N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-ox-tanyl)methyl]dodecylester
 N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester
 N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester
 N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-ox-tanyl)methyl]-9-octadecenylester

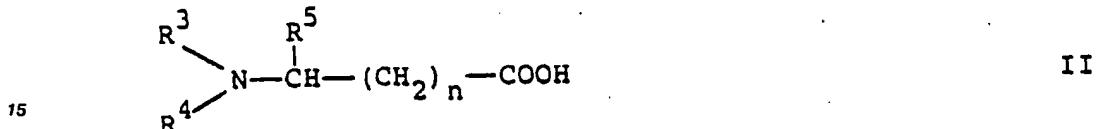
N-Formyl-(S)-leucin-(R)- α -{[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl} -p-phenoxybenzylester.

6. Ein Oxetanon gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 zur Anwendung als therapeutischer Wirkstoff.

5 7. Ein Oxetanon gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 zur Anwendung als ein die Pankreaslipase hemmender Wirkstoff.

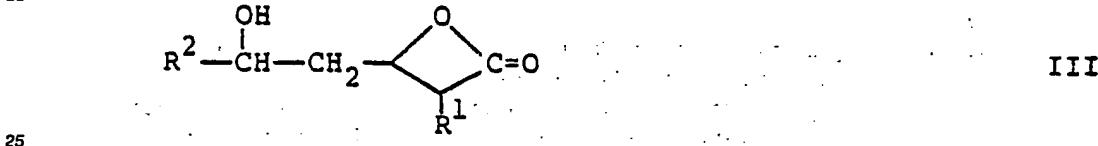
8. Verfahren zur Herstellung eines Oxetanons der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man
a) eine Säure der Formel

10



oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel

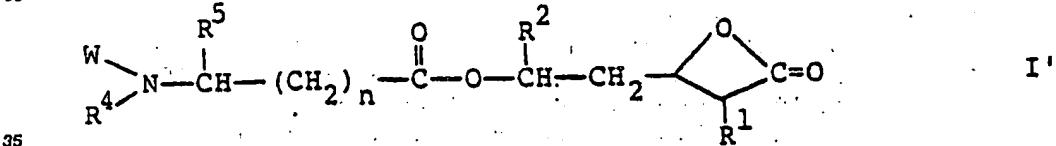
20



worin R¹-R⁵ und n die obige Bedeutung haben, verestert,

b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel

30



worin R¹, R², R⁴, R⁵ und n die obige Bedeutung haben, abspaltet,

c) ungesättigte Reste R¹ und R² gewünschtenfalls katalytisch hydriert,

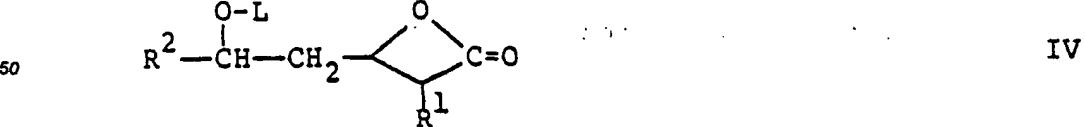
d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von R³ und R⁴ Wasserstoff ist und eine allenfalls in R⁵ enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertär ist, gewünschtenfalls C₁₋₃-alkanoyliert, und

e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

40

9. Verfahren zur Herstellung eines Oxetanons der Formel III, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der Formel

45



worin L, R¹ und R² die obige Bedeutung haben, abspaltet.

55

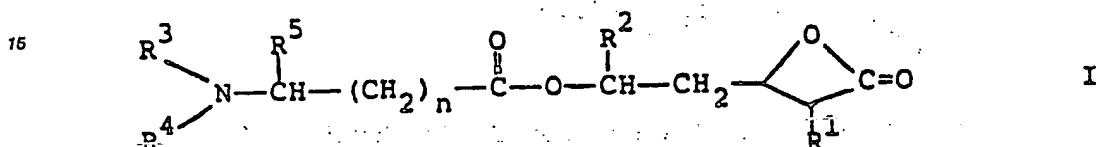
10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 und ein therapeutisch inertes Trägermaterial.

11. Arzneimittel gemäss Anspruch 10, welch die Pankreaslipase hemmen.

12. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 bei der Herstellung von Medikamenten für die Bekämpfung oder Verhütung von Krankheiten.

13. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 bei der Herstellung von Medikamenten für die Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas, Hyperlipämien, Atherosklerose und Arteriosklerose.

10. Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung von Oxetanonen der Formel

20. worin

R¹ und R² gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C₁₋₁₇-Alkyl; oder durch 0 bis 3 C₁₋₆-Alkyl-(O oder S)₁ oder o ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C₆H₄-X-C₆H₅,

25 X Sauerstoff, Schwefel oder (CH₂)₀₋₃,

R³ Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkanoyl,

R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl, und

30 R⁵ Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder Ar-C₁₋₃-Alkyl oder gegebenenfalls durch Y unterbrochenes und gegebenenfalls durch Z substituiertes C₁₋₇-Alkyl sind, oder

R⁴ mit R⁵ einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring bildet,

35 Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe N(R⁶), C(O)N(R⁶) oder N(R⁶)C(O),

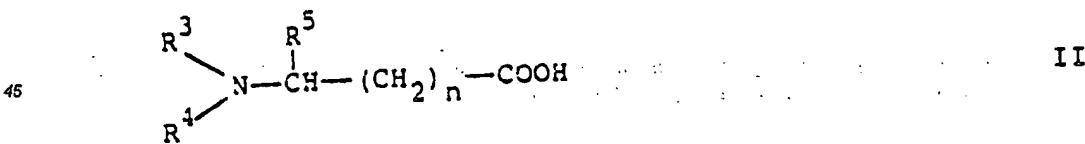
Z eine Gruppe -(O oder S)-R⁷, -N(R⁷,R⁸), -C(O)N(R⁷,R⁸) oder -N(R⁷)C(O)R⁸,

n die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1 ist, R⁵ Wasserstoff ist,

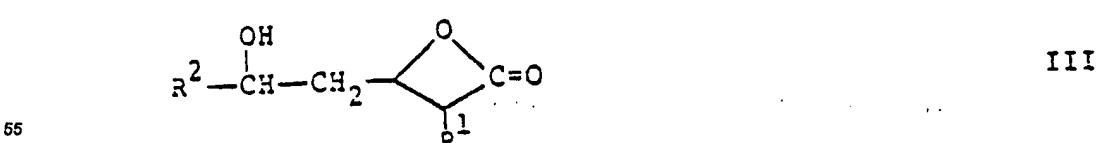
40 Ar durch 0 bis 3 Gruppen R⁹ oder OR⁹ substituiertes Phenyl, und

R⁶ bis R⁹ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl sind, wobei, falls R³ Formyl und R⁵ Isobutyl oder R³ Acetyl und R⁵ Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R² Undecyl oder 2,5-Undecadienyl und R¹ n-Hexyl ist, R⁴ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, und von Salzen dieser Oxetanone mit schwachen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man

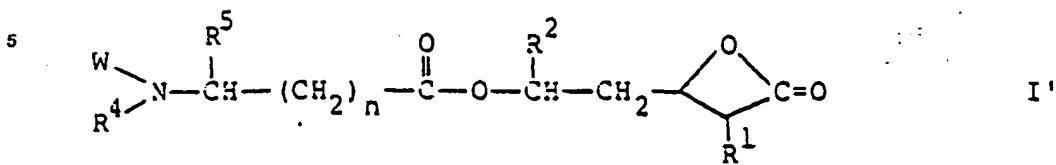
45 a) eine Säure der Formel



50 oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel

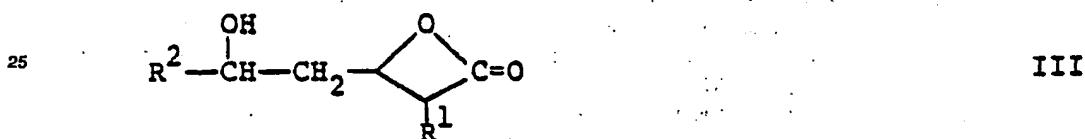
55. worin R¹-R⁵ und n die obige Bedeutung haben, vereinbart,

b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel

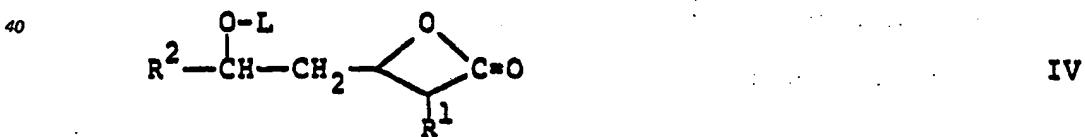


worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, abspaltet,
 c) ungesättigte Reste R^1 und R^2 gewünschtemfalls katalytisch hydriert,
 d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von R^3 und R^4 Wasserstoff ist und eine allenfalls in R^5 enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertär ist, gewünschtemfalls C_{1-3} -alkanoyliert, und
 e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtemfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verfahrensvariante a), b), c) oder e) durchfrt und bei Durchfrung der Variante a) die freie Sre der Formel II einsetzt.
3. Verfahren zur Herstellung von Oxetanonen der Formel



30 **worin**
 R¹ und R² gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als die α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C₁₋₁₇-Alkyl; oder durch bis zu 3 C₁₋₆-Alkyl-(O oder S)₁₋₃ oder ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C₆H₄-X-C₆H₅, und
 35 X Sauerstoff, Schwefel oder (CH₂)₀₋₃ sind,
 wobei falls R¹ n-Hexyl ist, R² eine andere Bedeutung als Undecyl oder 2,5-Undecadienyl hat, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der Formel



45 worin I , R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, abgesetzt

50 4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R¹ Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Aethyl; R² Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenox-
yphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R³ Acetyl oder insbesondere Formyl; R⁴ Methyl oder insbe-
sondere Wasserstoff, und R⁵ Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere i-
Butyl ist, oder R⁴ zusammen mit R⁵ einen Pyrrolidinylrest bildet.

55 5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(
2S,3S)-3-äthyl -4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Oxetanon aus der Gruppe
der folgenden

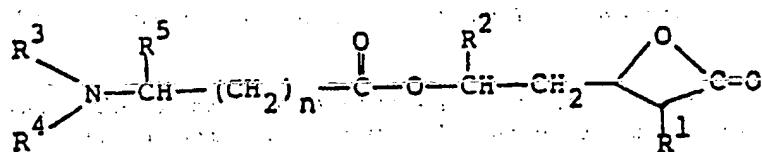
N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester
 N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester
 N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl -4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester
 5 N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester
 N-Formyl-(S)-leucin-(R)- α -[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -p-phenoxybenzylester her-
 stellt.

Claims

10 Claims for the following Contracting States: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Oxetanones of the formula

15



20

wherein

R¹ and R² are C₁-17-alkyl optionally interrupted by up to 8 double or triple bonds and optionally interrupted by a O or S atom which is present in a position other than the α -position to an unsaturated C-atom; or phenyl, benzyl or -C₆H₄-X-C₆H₅ ring-substituted by 0 to 3 C₁-6-alkyl-(O or S)₁ or 0.

25

X is oxygen, sulphur or (CH₂)₀₋₃.R³ is hydrogen, C₁₋₃-alkyl or C₁₋₃-alkanoyl,R⁴ is hydrogen or C₁₋₃-alkyl, and

30

R⁵ is hydrogen, a group Ar or Ar-C₁₋₃-alkyl or C₁₋₇-alkyl optionally interrupted by Y and optionally substituted by Z, orR⁴ forms with R⁵ a 4- to 6-membered saturated ring,Y is oxygen, sulphur or a group N(R⁶), C(O)N(R⁶) or N(R⁶)C(O),Z is a group -(O or S)-R⁷, -N(R⁷,R⁸), -C(O)N(R⁷,R⁸) or -N(R⁷)C(O)R⁸,

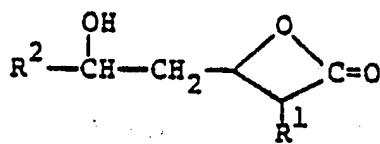
35

n is the number 1 or 0, with the proviso that R⁵ is hydrogen when n is the number 1.Ar is phenyl substituted by up to 3 groups R⁹ or OR⁹, andR⁶ to R⁹ are hydrogen or C₁₋₃-alkyl,

with the proviso that R⁴ has a significance other than hydrogen when R³ is formyl and R⁵ is isobutyl or R³ is acetyl and R⁵ is carbamoylmethyl and simultaneously R² is undecyl or 2,5-undecadienyl and R¹ is n-hexyl, and salts of these oxetanones with weak acids.

2. Oxetanones of the formula

45



III

50

wherein

R¹ and R² are C₁-17-alkyl optionally interrupted by up to 8 double or triple bonds and optionally interrupted by a O or S atom which is present in a position other than the α -position to an unsaturated C atom; or phenyl, benzyl or -C₆H₄-X-C₆H₅ ring substituted by up to 3 C₁-6-alkyl-(O or S)₁ or 0, and

55

X is oxygen, sulphur or (CH₂)₀₋₃,With the proviso that R² has a significance other than undecyl or 2,5-undecadienyl when R¹ is n-hexyl.

3. Oxetanones according to claim 1 or 2, wherein R¹ is methyl, propyl, hexyl, decyl, hexadecyl, allyl, benzyl or especially ethyl; R² is m-thyl, undecyl, 3-butenyl, 3-undecenyl, 8,11-heptadecadienyl, phenoxyphenyl or especially heptadecyl; R³ is acetyl or specially formyl; R⁴ is methyl or specially hydrogen and R⁵ is hydrogen, methyl, 2-butyl, benzyl, methylthioethyl or especially i-butyl, or R⁴ and R⁵ together form a pyrrolidinyl residue.

5

4. N-Formyl-(S)-leucine (S)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecyl ester.

5

5. An oxetanone from the following group:

10 N-Formyl-L-leucine 1-[(trans-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecyl ester

N-formyl-L-leucine 1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecyl ester

N-formyl-(S)-leucine (S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienyl ester

15 N-formyl-(S)-leucine (S,Z)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenyl ester

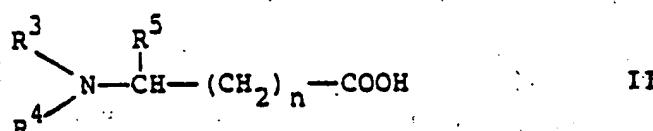
N-formyl-(S)-leucine (R)- α -[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzyl ester.

6. An oxetanone in accordance with any one of claims 1 or 3-5 for use as a therapeutically active substance.

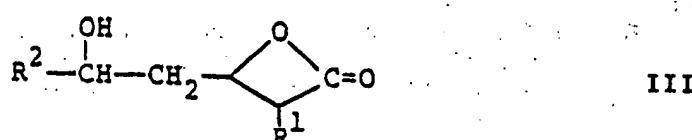
20 7. An oxetanone in accordance with any one of claims 1 or 3-5 for use as an active substance which inhibits pancreas lipase.

8. A process for the manufacture of an oxetanone of formula I, characterized by

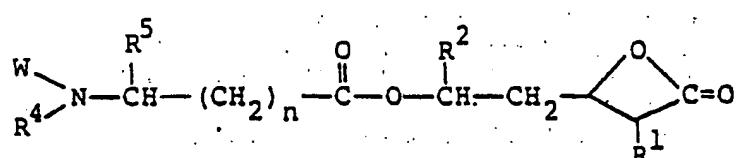
a) esterifying an acid of the formula



or a functional derivative thereof with an alcohol of the formula



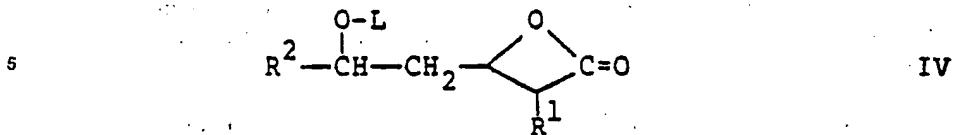
wherein R¹-R⁵ and n have the above significance,
b) cleaving off the amino protecting group W in an oxetanone of the formula



wherein R¹, R², R⁴, R⁵ and n have the above significance,
 c) if desired, catalytically hydrogenating unsaturated residues R¹ and R²,
 d) if desired, C₁₋₃-alkanoylating oxetanones of formula I obtained in which at least one of R³ and R⁴ is hydrogen and an amino group Y or Z which may be present in R⁵ is tertiary, and
 e) if desired, isolating oxetanones of formula I obtained in the form of their salts with weak acids.

9. A process for the preparation of an oxetanone of formula III, characterized by cleaving off the ether

protecting group L in an ether of the formula



10 wherein L, R¹ and R² have the above significance.

10. A medicament containing a compound in accordance with any one of claims 1 or 3-5 and a therapeutically inert carrier material.

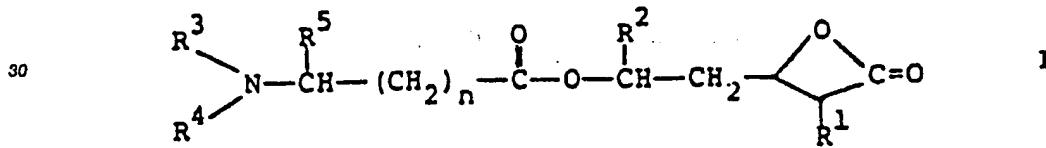
15 11. A medicament in accordance with claim 10, which inhibits pancreas lipase.

12. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 or 3-5 in the manufacture of medicaments for the control or prevention of illnesses.

20 13. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 or 3-5 in the manufacture of medicaments for the control or prevention of obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis.

Claims for the following Contracting State: AT

25 1. A process for the manufacture of oxetanones of the formula



35 wherein

R¹ and R² are C₁₋₁₇-alkyl optionally interrupted by up to 8 double or triple bonds and optionally interrupted by a O or S atom which is present in a position other than the α -position to an unsaturated C-atom; or phenyl, benzyl or -C₆H₄-X-C₆H₅ ring-substituted by 0 to 3 C₁₋₆-alkyl-(O or S)₁ or O.

40 X is oxygen, sulphur or (CH₂)₀₋₃,

R³ is hydrogen, C₁₋₃-alkyl or C₁₋₃-alkanoyl,

R⁴ is hydrogen or C₁₋₃-alkyl, and

R⁵ is hydrogen, a group Ar or Ar-C₁₋₃-alkyl or C₁₋₇-alkyl optionally interrupted by Y and optionally substituted by Z, or

45 R⁴ forms with R⁵ a 4- to 6-membered saturated ring,

Y is oxygen, sulphur or a group N(R⁶), C(O)N(R⁶) or N(R⁶)C(O),

Z is a group -(O or S)-R⁷, -N(R⁷,R⁸), -C(O)N(R⁷,R⁸) or -N(R⁷)C(O)R⁸,

n is the number 1 or 0, with the proviso that R⁵ is hydrogen when n is the number 1,

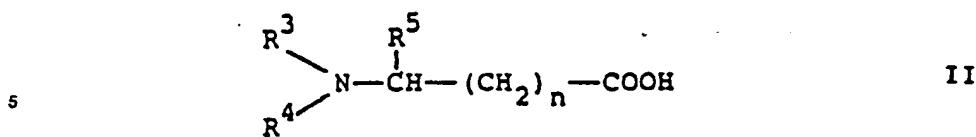
Ar is phenyl substituted by up to 3 groups R⁹ or OR⁹, and

50 R⁶ to R⁹ are hydrogen or C₁₋₃-alkyl,

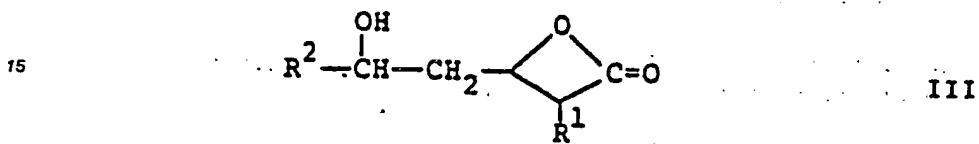
with the proviso that R⁴ has a significance other than hydrogen when R³ is formyl and R⁵ is isobutyl or R³ is acetyl and R⁵ is carbamoylmethyl and simultaneously R² is undecyl or 2,5-undecadienyl and R¹ is n-hexyl, and salts of these oxetanones with weak acids, characterized by

a) esterifying an acid of the formula

55

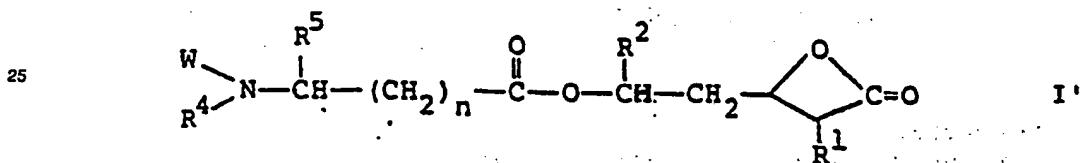


10 or a functional derivative thereof with an alcohol of the formula



20 wherein R^1 - R^5 and n have the above significance,

b) cleaving off the amino protecting group W in an oxetanone of the formula



30 wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and n have the above significance,

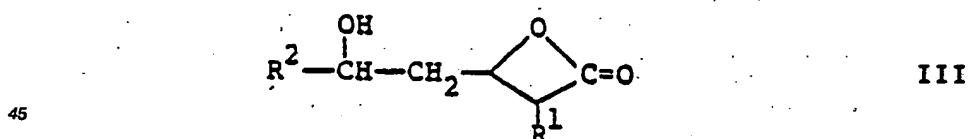
c) if desired, catalytically hydrogenating unsaturated residues R^1 and R^2 ,

d) if desired, C_{1-3} -alkanoylating oxetanones of formula I obtained in which at least one of R^3 and R^4 is hydrogen and an amino group Y or Z which may be present in R^5 is tertiary, and

e) if desired, isolating oxetanones of formula I obtained in the form of their salts with weak acids.

35 2. A process according to claim 1, characterized in that process variant a), b), c) or e) is carried out and the free acid is used in carrying out variant a).

40 3. A process for the preparation of oxetanones of the formula

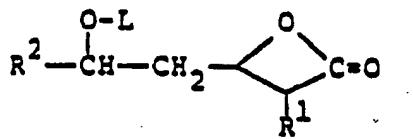


wherein

50 R^1 and R^2 are C_{1-17} -alkyl optionally interrupted by up to 8 double or triple bonds and optionally interrupted by a O or S atom which is present in a position other than the α -position to an unsaturated C atom; or phenyl, benzyl or $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-X-C}_6\text{H}_5$ ring substituted by up to 3 C_{1-6} -alkyl-(O or S)_{1 or 0} and

X is oxygen, sulphur or $(\text{CH}_2)_{0-3}$,

55 with the proviso that R^2 has a significance other than undecyl or 2,5-undecadienyl when R^1 is n-hexyl, characterized by cleaving off the ether protecting group L in an ether of the formula



wherein L, R¹ and R² have the above significance.

4. A process according to claim 1, 2 or 3, wherein R¹ is methyl, propyl, hexyl, decyl, hexadecyl, allyl, 10 benzyl or especially ethyl; R² is methyl, undecyl, 3-butenyl, 3-undecenyl, 8,11-heptadecadienyl, phenoxyphenyl or especially heptadecyl; R³ is acetyl or especially formyl; R⁴ is methyl or especially hydrogen and R⁵ is hydrogen, methyl, 2-butyl, benzyl, methylthioethyl or especially i-butyl, or R⁴ and R⁵ together form a pyrrolidinyl residue.

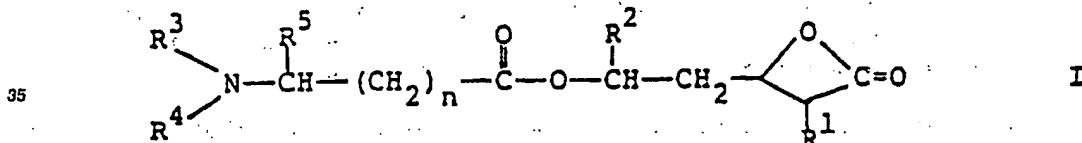
15 5. A process according to claim 1 or 2, characterized in that N-formyl-(S)-leucine (S)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecyl ester is manufactured.

6. A process according to claim 1 or 2, characterized in that an oxetanone from the following group 20 N-formyl-L-leucine 1-[(trans-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecyl ester
N-formyl-L-leucine 1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecyl ester
N-formyl-(S)-leucine (S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienyl ester
N-formyl-(S)-leucine (S,Z)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenyl ester
N-formyl-(S)-leucine (R)- α -[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzyl ester is 25 manufactured.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

30 1. Oxétanones de formule



où

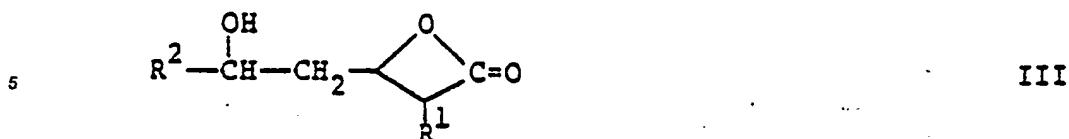
40 R¹ et R² sont un alkyle en C₁-17 interrompu éventuellement par jusqu'à 8 doubles ou triples liaisons et éventuellement par un atome de O ou de S, qui se trouve en une autre position qu'en α par rapport à un atome de C insaturé; ou un phényle, benzyle ou -C₆H₄-X-C₆H₅ substitué sur le noyau par 0 à 3 groupes alkyl(C₁-6)-(O ou S)₁ ou 0.

45 X est l'oxygène, le soufre ou (CH₂)₀₋₃,
R³ est l'hydrogène, un alkyle en C₁-3 ou un alcanoyle en C₁-3,
R⁴ est l'hydrogène ou un alkyle en C₁-3, et
R⁵ est l'hydrogène, un groupe Ar ou Ar-alkyle(C₁-3) ou alkyle en C₁-7 éventuellement interrompu par Y et éventuellement substitué par Z, ou

50 R⁴ et R⁵ forment ensemble un cycle saturé à 4 à 6 chaînons,
Y est l'oxygène, le soufre ou un groupe N(R⁶), C(O)N(R⁶) ou N(R⁶)C(O),
Z est un groupe (O ou S)-R⁷, -N(R⁷,R⁸), -C(O)N(R⁷,R⁸) ou -N(R⁷)C(O)R⁸,
n est le nombre 1 ou 0, R⁵ étant l'hydrogène quand n est le nombre 1,
Ar est un phényle substitué par 0 à 3 groupes R⁹ ou OR⁹, et

55 R⁶ à R⁹ sont l'hydrogène ou un alkyle en C₁-3, tandis que, dans I cas où R³ est le formyle et R⁵ est l'isobutyle ou R³ est l'acétyle et R⁵ est le carbamoylméthyl, et simultanément R² est l'undécyle ou le 2,5-undécadiényle et R¹ est le n-h xyle, R⁴ a un autre signification qu l'hydrogène et I s sels de ces oxétanones avec des acides faibles.

2. Oxétanones de formule



où

10 R¹ et R² sont un alkyle en C₁-₁₇ interrompu éventuellement par jusqu'à 8 doubles ou triples liaisons et éventuellement par un atome de O ou de S, qui se trouve en une autre position qu'en α par rapport à un atome de C insaturé; ou un phényle, benzyle ou -C₆H₄-X-C₆H₅ substitué sur le noyau par 0 à 3 groupes alkyl(C₁-₆)-(O ou S)₁ ou 0.

15 X est l'oxygène, le soufre ou (CH₂)₀-₃.

16 tandis que dans le cas où R¹ est un n-hexyle R² a une autre signification qu'un décyclo ou 2,5-undécadiényle.

17 3. Oxétanones selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lesquelles R¹ est le méthyle, le propyle, l'hexyle, le décyclo, l'hexadécyclo, l'allyle, le benzyle ou en particulier l'éthyle; R² est le méthyle, l'undécyle, le 3-butényle, le 3-undécényle, le 8,11-heptadécadiényle, le phénoxyphényle ou en particulier l'heptadécyclo; R³ est l'acétyle ou en particulier le formyle; R⁴ est le méthyle ou en particulier l'hydrogène, et R⁵ est l'hydrogène, le méthyle, le 2-butyle, le benzyle, le méthylthioéthyle ou en particulier l'iso-butyle, ou bien R⁴ et R⁵ forment conjointement un reste pyrrolidinylique.

25 4. Ester (S)-1-[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl] méthyl]octadécyllique de N-formyl-(S)-leucine.

5. Oxétanone choisie parmi les suivantes:

26 Ester 1-[(trans-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl)méthyl]dodécyllique de N-formyl-L-leucine

27 Ester 1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxétanyl)méthyl]dodécyllique de N-formyl-L-leucine

28 Ester (S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-9,12-octadécadiényle de N-formyl-(S)-leucine

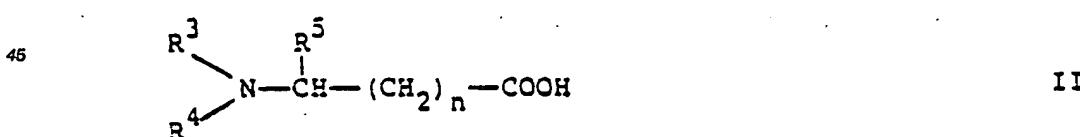
29 Ester (S,Z)-1-[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-9-octadécényle de N-formyl-(S)-leucine

30 Ester (R)- α -[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-p-phénoxybenzyllique de N-formyl-(S)-leucine

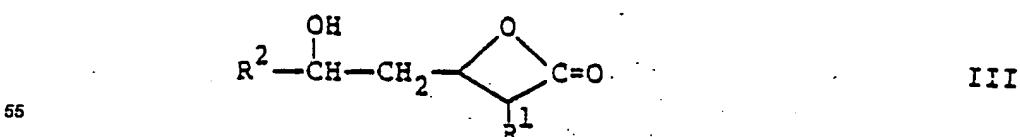
35 6. Oxétanone selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 pour l'utilisation comme principe actif thérapeutique.

36 7. Oxétanone selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 pour l'utilisation comme principe actif inhibant la lipase pancréatique.

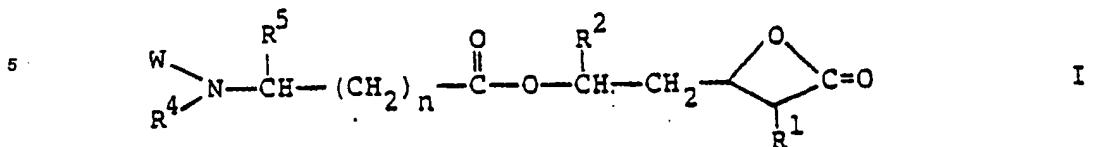
40 8. Procédé pour la préparation d'une oxétanone de formule I, caractérisé en ce qu'on
a) estérifie un acide de formule



50 ou un dérivé fonctionnel de celui-ci avec un alcool de formule

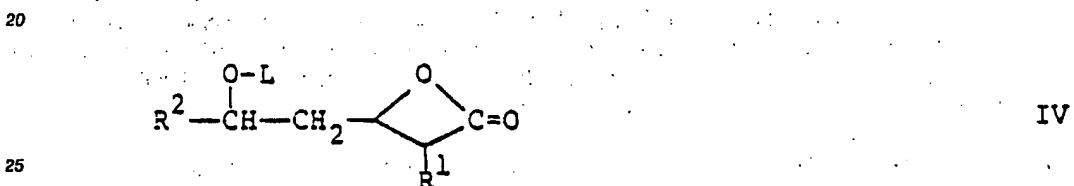
où R¹-R⁵ et n ont la signification susdite,

b) élimine le groupe protecteur de l'aminio W dans une oxétanone de formule



10. où R¹, R², R⁴, R⁵ et n ont la signification susdite,
 c) hydrogène catalytiquement si on le souhaite les restes R¹ et R² insaturés,
 d) substitue par un alcanoyle en C₁₋₃ si on le souhaite les oxétanones obtenues de formule I où au moins un des groupes R³ et R⁴ est l'hydrogène et un groupe amino Y ou Z éventuellement contenu dans R⁵ est tertiaire, et
 15 e) isole les oxétanones obtenues de formule I si on le souhaite sous la forme de leurs sels avec des acides faibles.

9. Procédé pour la préparation d'une oxétanone de formule III, caractérisé en ce qu'on élimine le groupe protecteur de l'éther L dans un éther de formule



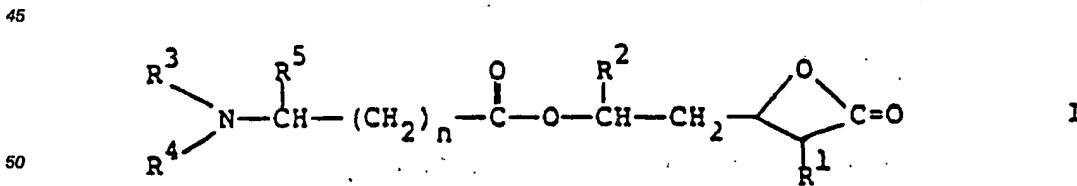
où L, R¹ et R² ont la signification susdite.

30 10. Médicament, contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 et une matière support thérapeutiquement inerte.
 11. Médicament selon la revendication 10, qui inhibe la lipase pancréatique.
 35 12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 pour la préparation de médicaments pour lutter contre ou prévenir des maladies.
 13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 pour la préparation de médicaments pour lutter contre ou prévenir l'obésité, l'hyperlipémie, l'athérosclérose et l'artérosclérose.

40

Revendications pour l'Etat contractant suivant: AT

1. Procédé pour la préparation d'oxétanones de formule

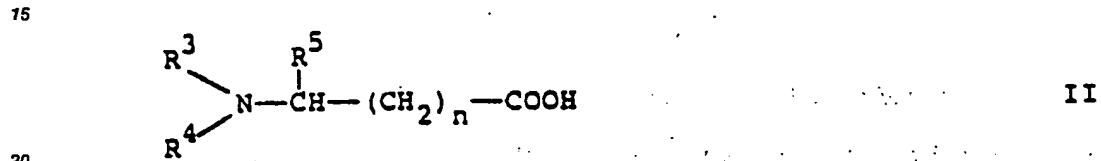


où

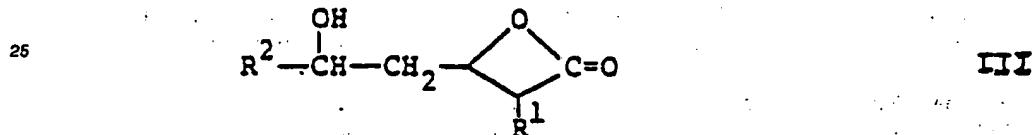
55 R¹ et R² sont un alkyle n C₁₋₁₇ interrompu éventuellement par jusqu'à 8 doubles ou triples liaisons et éventuellement par un atome de O ou de S, qui se trouve en une autre position qu'en α par rapport à un atome de C insaturé; ou un phényle, un nzyle ou -C₆H₄-X-C₆H₅ substitué sur le noyau par 0 à 3 groupes alkyl(C₁₋₆)-(O ou S)₁ ou 0, X est l'oxygène, le soufre ou (CH₂)₀₋₃.

R³ est l'hydrogène, un alkyle en C₁₋₃ ou un alcanoyle en C₁₋₃,
 R⁴ est l'hydrogène ou un alkyle en C₁₋₃, et
 R⁵ est l'hydrogène, un groupe Ar ou Ar-alkyl (C₁₋₃) ou alkyle en C₁₋₇ éventuellement interrompu par Y et éventuellement substitué par Z, ou
 5 R⁴ et R⁵ forment ensemble un cycle saturé à 4 à 6 chaînons,
 Y est l'oxygène, le soufre ou un groupe N(R⁶), C(O)N(R⁶) ou N(R⁶)C(O),
 Z est un groupe (O ou S)-R⁷, -N(R⁷,R⁸), -C(O)N(R⁷,R⁸) ou -N(R⁷)C(O)R⁸,
 n est le nombre 1 ou 0, R⁵ étant l'hydrogène quand n est le nombre 1,
 Ar est un phényle substitué par 0 à 3 groupes R⁹ ou OR⁹, et
 10 R⁶ à R⁹ sont l'hydrogène ou un alkyle en C₁₋₃, tandis que, dans le cas où R³ est le formyle et R⁵ est l'isobutyle ou R³ est l'acétyle et R⁵ est le carbamoylméthyl, et simultanément R² est l'undécyle ou le 2,5-undécadiényle et R¹ est le n-hexyle, R⁴ a une autre signification que l'hydrogène, et des sels de ces oxétanones avec des acides faibles, caractérisé en ce qu'on

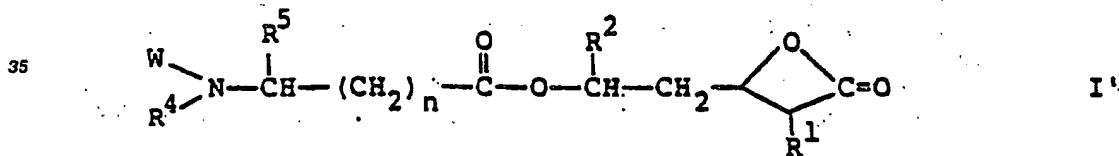
a) estérifie un acide de formule



ou un dérivé fonctionnel de celui-ci avec un alcool de formule



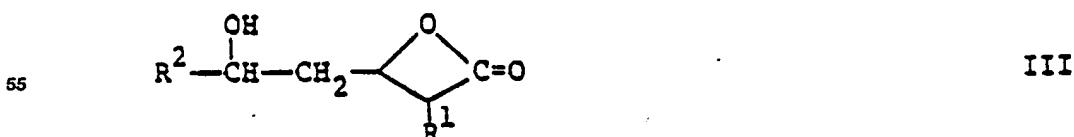
30 ou R¹-R⁵ et n ont la signification susdite,
 b) élimine le groupe protecteur de l'aminio W dans une oxétanone de formule



40 où R¹, R², R⁴, R⁵ et n ont la signification susdite,
 c) hydrogène catalytiquement si on le souhaite les restes R¹ et R² insaturés,
 d) substitue par un alcanoyle en C₁₋₃ si on le souhaite les oxétanones obtenues de formule I où au moins un des groupes R³ et R⁴ est l'hydrogène et un groupe amino Y ou Z éventuellement contenu dans R⁵ est tertiaire, et
 45 e) isole les oxétanones obtenues de formule I si on le souhaite sous la forme de leurs sels avec des acides faibles.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la variante opératoire a), b), c) ou e) et lorsqu'on effectue la variante a) on part de l'acide libre de formule II.

50 3. Procédé pour la préparation d'oxétanones de formule



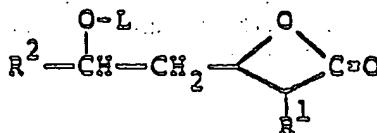
où

5 R¹ et R² sont un alkyle en C₁-17 interrompu éventuellement par jusqu'à 8 doubles ou triples liaisons et éventuellement par un atome de O ou de S, qui se trouve en une autre position qu'en α par rapport à un atome de C insaturé; ou un phényle, benzyle ou -C₆H₄-X-C₆H₅ substitué sur le noyau par 0 à 3 groupes alkyl(C₁-6)-(O ou S)₁ ou 0.

10 X est l'oxygène, le soufre ou (CH₂)₀₋₃, tandis que dans le cas où R¹ est un n-hexyle R² a une autre signification qu'un décycle ou 2,5-undécadiényle, caractérisé en ce qu'on élimine le groupe protecteur de l'éther L dans un éther de formule

10

15



IV

où L, R¹ et R² ont la signification susdite.

20 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, dans lequel R¹ est le méthyle, le propyle, l'hexyle, le décycle, l'hexadécycle, l'allyle, le benzyle ou en particulier l'éthyle; R² est le méthyle, l'undécyle, le 3-butényle, le 3-undécényle, le 8,11-heptadécadiényle, le phénoxyphényle ou en particulier l'heptadécycle; R³ est l'acétyle ou en particulier le formyle; R⁴ est le méthyle ou en particulier l'hydrogène, et R⁵ est l'hydrogène, le méthyle, le 2-butyle, le benzyle, le méthylthioéthyle ou en particulier l'iso-butyle, ou bien R⁴ et R⁵ forment conjointement un reste pyrrolidinylique.

25 5. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on prépare l'ester (S)-1-[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]octadécyllique de N-formyl-(S)-leucine.

30 6. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on prépare une oxétanone choisie parmi les suivantes:

Ester 1-[(trans-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl)méthyl]dodécyllique de N-formyl-L-leucine

Ester 1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxétanyl)méthyl]dodécyllique de N-formyl-L-leucine

35 Ester (S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-9,12-octadécadiényllique de N-formyl-(S)-leucine

Ester (S,Z)-1-[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-9-octadécényllique de N-formyl-(S)-leucine

Ester (R)- α -[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-p-phénoxybenzyllique de N-formyl-(S)-leucine.

40

45

50

55

THIS PAGE BLANK (USPTO)